

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Année 2020

Thèses n° 152A et n° 152B

**Colonisation fécale par des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu chez les individus sains dans la communauté : actualisation d'une revue de littérature de 2016.**

Présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2020

Par PEYRAUD Caroline, née le 23/03/1987, à Niort (79)

Par VALLET Fanny, née le 18/05/1989, à Angers (49)

**Directeur de thèse :** Professeur Jean-Philippe JOSEPH

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Didier NEAU

Président du jury

Madame le Docteur Mathilde PUGES

Rapporteur

Monsieur le Professeur François PETREGNE

Assesseur

Monsieur le Professeur David LAHARIE

Assesseur

# REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Didier NEAU,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux,

Merci de nous faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci de l'attention que vous portez à notre travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre considération et de notre plus profond respect.

À Madame le Docteur Mathilde PUGES,

Praticien attaché au Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux,

Merci infiniment pour le temps que vous avez accordé à la lecture de notre travail. Vos conseils de rédaction ont été très précieux. C'est un honneur et un plaisir de vous compter parmi notre jury. Soyez assurée de notre profond respect et de notre gratitude.

À Monsieur le Professeur David LAHARIE,

Professeur des Universités, Service d'Hépatogastro-entérologie et Oncologie Digestive, Responsable de l'unité Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de notre thèse et d'être ainsi présent pour l'aboutissement de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

À Monsieur le Professeur François PETREGNE,

Professeur associé de Médecine Générale, Université de Bordeaux, Médecin Généraliste à Gradignan,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de notre thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de notre plus profonde considération.

À Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH,

Professeur de Médecine générale, Directeur du département de Médecine Générale,  
Coordonnateur du DES de Médecine générale, Université de Bordeaux, Médecin Généraliste à  
Bordeaux,

Merci de nous avoir fait l'honneur de diriger notre travail. Merci de vos conseils. Soyez assuré de  
notre reconnaissance et de notre plus profonde considération.

À Madame le Docteur Fatima M'ZALI,

Responsable scientifique du laboratoire Aquitaine Microbiologie,

Merci de ton investissement dans ce travail qui n'a malheureusement pas encore pu voir le jour,  
nous gardons espoir qu'il puisse prendre vie avec d'autres thésards. Nous te souhaitons la plus  
grande réussite dans tes projets. Sois assurée du profond respect que tu nous inspires.

À Madame Emmanuelle FLOCH-GALAUD,

Responsable de la Bibliothèque de l'ISPED de Bordeaux,

Nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance pour votre aide, vos conseils si précieux et le  
temps que vous avez consacré à nous apporter les outils méthodologiques indispensables à la  
conduite de cette recherche. Recevez ici l'expression de notre profond respect et de toute notre  
reconnaissance.

## Remerciements de Fanny

Merci à mes parents pour leur soutien pendant ces longues années d'étude, merci de m'avoir toujours laissé la liberté de choisir mon chemin, d'avoir cru en moi, de m'avoir donné des défis qui m'ont fait me surpasser et de m'avoir appris la valeur du travail. J'espère vous rendre fiers !

A mes grands-mères, merci pour votre présence et votre écoute, merci pour tous ces moments en famille, pour toutes ces vacances à la ville ou à la campagne. Merci Josette pour l'humour Vallet si caractéristique, je suis très fière d'en avoir hérité !

A mes sœurs Coraline et Marjorie, ça n'a pas toujours été simple mais malgré nos caractères si différents je trouve qu'on forme plutôt un bon sisterhood ! Le pouvoir des trois ! Lénina Huxley, Nathalie Dumas et Pélagie forever !

A Kara, Solal et Nora, la génération future, peut-être qu'un jour lointain vous lirez cette thèse et qu'elle vous donnera le goût de la médecine... ou pas.

A mes oncles, tantes, cousines, cousins, à Sébastien mon (presque) beau-frère, merci pour vos encouragements, pour votre soutien, pour toutes les soirées time's up déchainées, les voyages, les souvenirs, les tablettes de chocolat Nestlé et les litres de champagne consommés !

A Caro, merci de m'avoir intégrée dans ce projet et de m'avoir fait confiance, même si cela n'a pas été tous les jours facile on a réussi ! J'ai beaucoup appris avec et grâce à toi. J'aime à croire que ce projet nous aura rapprochées. Je t'admire beaucoup et tu m'inspires chaque jour. En espérant te voir bientôt dans le Sud-Ouest (pour de bon) pour enfin aller fabriquer du fromage et tondre des moutons loin de toute cette agitation ! Merci pour tout, merci d'être toi !

A Elo, ma petite Elo, reviiiiiiiiiiiiiiiiennnnns ! Tu es partie beaucoup trop loin ! Merci d'être toujours là quand j'en ai besoin, merci pour nos colocs, nos soirées chocolats chauds/Harry Potter, nos debriefs téléphoniques (trop rares) et pour tous tes conseils.

Mon trouple, j'attends avec beaucoup d'impatience notre prochain voyage !! (qui conduit le van ???) Hellooooo Cominoooo Blue Lagoon !

A Mathilde, on en a fait du chemin ensemble, après avoir surmonté les urgentistes intérimaires et vaincu le biteur masqué à Périgueux on a réussi à voler des coquillages au Costa Rica et des prothèses mammaires à Bayonne ; à gagner le titre du meilleur déguisement à la soirée des jeux paralympiques de Pau ET des meilleurs ciseaux de Bayonne, puis à sauver la vie de Mme HHH en gynéco (et bien d'autres) ! Merci pour ces moments-là et tous les autres !

A Hélène, on ne s'est pas vraiment choisies mais on s'est très bien trouvées ! Merci d'avoir été une super coloc, d'être une super amie, de toujours m'écouter et m'encourager, d'être la meilleure organisatrice de sortie et la meilleure preneuse de selfie ! Tu es la Ann Perkins de ma Leslie Knope !

Mes triseaux adorés, mes vegans chéries, merci pour toutes ces aventures vécues toutes les trois, et pour toutes celles à venir ! Merci d'être toujours là ! Je suis sûre qu'on finira à l'EHPAD ensemble et qu'on continuera à enregistrer des disques. Je vois déjà notre 250<sup>ème</sup> titre en 2074 : « Pétu and the almost dead vegans » !

A Eva et Audrey, mes ptites meufs, merci pour votre bonne humeur, vos sourires, pour tous les voyages au bout du monde et les sorties au bout de la rue (surtout au Katies n'est-ce pas Audrey ?). Je vous aime très fort !

A Chacha, depuis notre rencontre il y a plus de 10 ans à Hendaye à nos retrouvailles au caveau, merci d'être toujours présente, merci pour les cours de yoga et les conseils avisés !

A Coco, merci pour nos séances de thèse en duo, et merci de m'avoir recueilli pendant ce confinement ! A toi de jouer maintenant !

A Antho, JM et Charly, merci les copains de ne pas être des fiotasses et de savoir si bien chanter.

A Bénou, mon bébé mon bébé pourquoi tu m'as quittée ?

Merci mon Flo d'être tellement Guy, même si tu es un Guy bordelais maintenant !

A Jojo, merci à toi, ma 1<sup>ère</sup> copine du 1<sup>er</sup> semestre, et merci à tous les rouquins strabiques de ce monde !

Mich, Tiph (team revue de littérature), Toto, Céline, Emeline, Guigui, Pedro, Doudou, Vinvin, Marie, Ben Soen, merci les copains pour toutes les soirées, les randos, les aprèm plage, les poulets du samedi, les ballades en vélo et tout le reste !

A tous les Montois, Périgourdin, Bordelais et Bayonnais que j'ai croisés sur ma route !

Merci au meilleur co-interne du monde : oui, toi Benoit ! Merci d'avoir rendu ce semestre au 3-3 supportable et tellement drôle ! Trop hâte d'assister à ta thèse (j'ai déjà le cadeau) !

Aux Nantais de l'externat, Aurore, Anne So, Laurine, Hélène, Yoann, Thomas B et Thomas C, Simon, Guillaume et Jeremééééé Maréééééé : Je voulais juste un peu parler, choisir un train ... LA VIE NE M'APPREND RIEN !! Merci de m'avoir supportée pendant 6 ans ! Je croise les doigts pour qu'on réussisse à tous se retrouver bientôt !

A mes amies d'enfance (vive l'éveil gymnastique de Torfou!) : Lucile, Noémie B et Noémie C, Amélie et Charline : merci d'être là depuis tout ce temps (quand je repense à la rentrée au CP ça nous rajeunit pas)! J'espère que cette thèse nous donnera une nouvelle bonne raison pour organiser des retrouvailles et refaire la fête ensemble !!

Et à tous ceux que j'oublie...

## Remerciements de Caroline

### **À ma famille,**

À mes parents, merci pour votre soutien sans faille. Votre confiance inconditionnelle et vos encouragements m'ont permis d'aller au bout de ces études.

Papa, merci pour tout. Merci pour cette force que tu m'as transmise à ton départ. J'espère que tu es fier de moi.

Maman, merci d'être toujours là pour moi. Je sais que ce n'est pas de tout repos d'être ma maman mais tu remplis ce rôle brillamment. Merci de ton amour.

Marie, ma grande sœur, nos chamailleries ont laissé place à une relation beaucoup plus sereine désormais. Merci pour ton soutien. Mika, merci de prendre soin d'elle. Merci de m'avoir offert mes deux merveilleuses nièces.

Jade et Flora, mes nièces, merci de me rendre si heureuse. Quels que soient vos choix dans la vie, soyez assurées de mon soutien indéfectible. Je serai toujours là pour vous.

Papy, avec Mamie, vous nous avez offert la chance de nous créer des souvenirs inoubliables, des cabanes dans le grenier aux soirées dans le champ en passant par les balades sur le viaduc. Mais ma « madeleine de Proust » reste le sandwich à la ventrèche, le vendredi soir, après le concours de pétanque.

Mes oncles et tantes et à mes cousins, merci votre soutien malgré la distance.

### **Aux amis de la famille,**

Merci pour votre présence et votre soutien depuis toujours.

### **À mes amis de longue date,**

Elsa, merci pour cette amitié si solide qui dure depuis plus de 20 ans. Personne ne te ressemble (et heureusement ?!). Tu es, pour te citer toi, « un de mes humains préférés » Rourrrrou... Et petite pensée pour Roby, les quiches, le respect, les gâteaux au yaourt et l'Hyper évidemment !  
PS : On s'en fout, on loue des cataaaas !!!

Mouss, merci d'être cet ami si précieux, celui qui sait tout de moi et celui à qui je peux tout dire. Cette si belle amitié, riche en rire et en moments inoubliables, a débuté sur une plage d'Oléron et toi qui portes le slip de bain comme personne (tu es mon beauf préféré et tu le sais), tu es devenu indispensable à ma vie. Petite pensée pour Khaled et Emmanuel Moire. Are you finished ?  
Mailys, merci d'être cette si jolie personne et de rendre Mouss si heureux. Ninon et Naël, merci de le combler de bonheur.

Clément (Ego Renaud), merci d'être le chimichurri de ma vie. Avec toi, tout est plus drôle, surtout quand je m'attaque à tes épaules à 4h du mat'. Tu m'as couté cher en bouffe et en huile d'olive, même si les premières parts sont toujours les plus petites ! Au fait, do you know « chez neuneuf » ? PS : En revanche, je n'ai toujours pas digéré la partie de Burger Quiz ! Clémence, merci d'avoir croisé sa route. Camille et Octave, merci de faire de lui ce papa si épanoui.

Romain, merci d'être un guy nextdoor incroyable. Ta bienveillance et tes gloussements te rendent irremplaçable. Promis, un jour je trouverai le sosie de la petite Shade. J'ai forcément une petite pensée pour ton pantalon blanc aussi. Elsa, merci d'être une si chouette nana, on repart quand en Espagne ?

Marine, Sarah et Emilie, chacune de nos retrouvailles me rappellent à quel point vous êtes indispensables à ma vie. Merci d'être vous. A l'item 322, aux veaux de mer, aux biches sur le toit, au karaoké et à Barcelone. PS : Petite pensée pour le poil !

Lucille, merci d'être mon amie depuis la maternelle et d'être cette femme libre et inspirante. Au caté (ton hobbie), aux Boyzone et à Pedro Almodovar.

Juliette, merci d'être si naturelle et si drôle. Tous les moments avec toi (même s'ils sont trop rares) sont un régal.

Camille, merci pour cette amitié si simple et si vraie, la distance n'altère en rien l'attachement que j'ai pour toi.

Aurélien, mon petit Ritounet, merci d'être ce mec si gentil et si bienveillant. Après toutes ces années, et malgré la distance, on arrive toujours à se retrouver, en consult' ou au resto et c'est toujours un plaisir !

Antoine, merci pour ce fou rire inoubliable en amphi, pour le coup d'boule dans la boule, pour cette course de voiture au RU et pour tous les bwés bwés. A Marie, Léopold et Lucien.

Pauline, merci pour ces fous rire (Pomelo et notre clip tourné à Porquerolles), ces discussions, ce soutien, tu es unique. Quand est-ce qu'on repart en van ?

Maëva et Micka, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts en Guadeloupe alors qu'on ne se connaissait pas. Malgré la distance, nous avons réussi à bâtir une belle amitié.

### **À mes belles rencontres de l'internet,**

Ma co-thésarde et amie Fanny, je suis fière de passer ce cap à tes côtés. Merci d'être toi, mon fauteur de trouble préféré et cette personne peu ordinaire, qui vaut tout l'or du monde, toujours sur mon épaule quand j'ai besoin. De Rocamadour à Comino, en passant par l'Arizona et les Etats-Unis d'Angleterre, nos aventures s'écrivent sur un air de ukulélé. La vie à tes côtés est délicieuse.

### Les Dacquois :

Elo, ta prononciation si particulière du son « oui », nos nombreux fous rire (dans l'ascenseur de Périgueux, lors de l'affrontement avec cette fameuse énorme araignée ou avec Amy), notre épopée en canoë, tes problèmes relationnels avec les chiens sur la plage, le bus d'enfants à Dax,



ton bronzage qui te donne une peau de couleur normale, tes pneumopathies d'inhalation au maïs, notre passion pour le cheesecake du Books et la pâte crue du marbré, ton aisance en plongée, tes difficultés de thermorégulation, tes encombres capillaires font de toi une personne à part entière. Si discrète, pourtant si précieuse. Tu es toujours là pour moi. Je ne pourrais jamais assez te remercier d'être une amie si formidable. Et petite pensée pour Brigitte, Dior, Chanel, Michel Etchebest et les urlub' au passage ! Au fait : j'ai une vue d'aigle !

Marion, merci d'être cette meuf, parfois infâme, toujours géniale. Petite pensée pour Sevrette et pour les bouboules du monde entier. Et pardon pour le plafond du Lanot. Mange tac' !

Vincent et Amandine, merci d'être vous, et merci d'être aussi Georges et Véro. Cette reprise d'« Hostel of California » par toi, Georges, tout comme la découverte de ces voies souterraines de la maison d'Hossegor, avec toi Véro, restent des moments « incroyables ». Cram..... !!! PS : Je n'ose plus faire de grand-écart en soirée à cause de toi Georges, du coup, pas merci pour la balayette !

Martine, notre passion commune du rugby (et de Guy Novès) nous a entraînées jusqu'à Cardiff sur un coup de tête, quelle aventure ! Merci de m'offrir cette amitié qui ne ressemble à aucune autre. Merci de ton soutien. PS : J'ai beau être matinale, j'ai mal !

Benjam, merci pour ta bienveillance, ta folie douce, et nos nombreuses soirées à refaire le monde, mais pas merci pour La Rochelle, ni pour la fontaine à Pampelune.

Clotilde et Flo, merci d'être des êtres rayonnants, votre bonne humeur est si communicative, chaque moment avec vous est un délice.

Charlotte, merci d'être une nana si chouette, merci pour ton écoute et tes conseils, merci pour tous ces bons moments. Molo Molo Marceline !!

Marc, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

Margaux et Kévin, Clémence, Laura, Coco et tous les autres Dacquois...

#### Les copains du PG :

Noémie, ma pie musulmane, ma belle andalouse, merci pour ce bœuf dans la lavette. Merci pour cette amitié si précieuse. Bouteille de Jaeger, cachée dans le sac de linge...

Romain, je n'ai pas ton talent pour faire un rap, mais sache que tu as rendu ce semestre à Périgueux mémorable, et que j'aime autant ta folie que ton immense gentillesse.

Audrey, merci pour ta bonne humeur permanente, ton amitié est précieuse. Mais non ? Mais j'te crois pas ? Mais si, puisque je te le dis. Merci pour le nez de la mer et pour les miettes dans la lavette.

Olivia, merci d'être cette nana incroyable. Ta bonne humeur contagieuse fait de toi quelqu'un de solaire. Chaque instant passé avec toi est délicieux ! Petite pensée pour le bobsleigh !

Anne, merci pour ton amitié si douce et bienveillante, pour tes valeurs, et les confidences autour des goûters.

BesThi, merci d'être le renard déguisé en poule, merci pour tous ces moments mémorables. Au fait, tu l'as fait couler ce bain ? Boule de senteuuur ! PS : « J'étais prêt à graver ton image à l'encre noire sous mes paupières, afin de te voir même dans un sommeil éternel, même dans un sommeil éternel... »

Grégoire, merci pour cette malle à déguisements bien fournie, pour les siestarrros, pour la « Dylan » et pour le motul. Longue vie aux fuecelets.

Benou, merci d'avoir été mon bébé oiseau. J'entends rien ce soiiiiiiiiir !!!

Lisa, merci d'avoir partagé de si nombreux bons moments, entre confidences et soirées déguisées, c'est toujours un plaisir. Rendez-vous en Aveyron maintenant !

Charlay, merci pour ton popi et pour ton ferme tag' mais pas merci pour les DME. Only god can judge us !

Fabien, Souf, Marion, Jaucha, Stéph et aux autres membres du PG...

#### Mes cointernes des urgences du CHU :

ADP, merci pour ta ponctualité (#SNCF) et tous les bons moments passés ensemble. Merci pour ton soutien. Merci de m'avoir fait découvrir ce magnifique coin de Bretagne.

Béa merci pour tous ces fous rires, pour ta folie et ta bienveillance.

Louise, Jeanne, Clémence, Thomas et tous les autres...

#### Les Agenais :

Ma Team CREV, vous qui avez rendu ce semestre mémorable, l'HDN, les parties de babyfoot, nos goûters (et DR qui toussait toujours après sa première gorgée de jus de pomme) et le boule de Naouale.

Lucie, merci d'avoir gardé cette âme d'enfant. Etron avec sourire.

Constance, merci d'avoir été notre bébé interne et ma binôme râleuse : « mais je ne râle pas, je parle ! »

Boby, merci d'être cet ami si mystérieux, merci pour ta culture, du jazz à la littérature mongole et merci de nous régaler avec tes talents de cuisinier !

Vincent, merci d'être toi. Malgré cette (étrange) passion que tu as de te mettre tout un tas de trucs sur la tête, tu es quelqu'un d'incroyable et ce qui te rend si précieux, c'est que tu n'en as pas conscience. Et puis, bon, y a qu'avec toi que je peux partager ma passion pour les massicots, les vaguemestres, les claquages de porte de placard, le lever de jambe en soirée et les vulgaires chiens (ou les chiens vulgaires ?). Ma plus grande peur ? Le Puy du fou ! PS : Non, le pastel n'est pas une couleur ! Cordialement.

Lise Marie, merci pour ta gentillesse et ton humour, je suis ravie de t'avoir retrouvée à Agen après t'avoir croisée à Poitiers, tu es fabuleuse. A Thibaut, merci pour ta gentillesse. Merci de

m'accueillir si régulièrement comme vous le faites. Promis, je ne ferai plus sonner l'alarme à incendie ! Et merci à mimi !

Raph, merci d'être cette nana si chouette, merci pour tous ces bons moments et à ceux à venir. Hein, d'accord ? Tu me feras découvrir le bar « le B.... M... » un jour ? PS : Embrasse Michel Sarran de ma part !

Yann, mon Rayanne, merci d'avoir rendu ce semestre si chouette et merci d'avoir mis si souvent « Dans les yeux d'Emilie » en soirée juste pour que je puisse faire des cymbales avec les couvercles des marmites de l'internat. Cricri et Carlos forever.

Victor, Cédric, Giuseppe, Thomas, Matthieu et tous les autres...

#### Aux rencontres collatérales :

Augustin, merci pour ta passion des jeux, ta capacité à rédiger des contrats en tout genre, ton amour pour les baudets du Poitou, ton ouverture d'esprit, ta tolérance (sauf envers les Deux-Sèvres) et pour ton amitié, j'aimerais être ton doppelgänger.

Océane, merci pour l'ensemble de ton œuvre, surtout sous les plaids, pour ton soutien, ton écoute, tes conseils, tes messages vocaux et les moments (intimes, gênants, drôles ?) sur ton canapé. Interro surprise : Définitions d'usufruit et de nue-propriété ?

Louise, merci pour cette joie de vivre, pour ton écoute et bien sûr pour Pascal.

Alizée, merci pour ton enthousiasme débordant et pour ta générosité. Tu rayannes !

Caza, merci d'être ce monstre de muscles (ou pas). Parce qu'il n'y a que toi pour commander un galopin de Mort Subite à 2h du matin. Mets ton manteau, on va à la dame !

Lolo, merci pour folie et ta passion (pathologique ?) pour les « escape game », je me sens moins seule. Pas merci pour l'absence de remboursement de mon euro pour les sacs poubelle de Georges ! Au fait, il paraît que tu as une nouvelle voiture ?

Cricri, merci pour ta bienveillance, malgré tes difficultés à supporter quand quelqu'un oublie de faire son chien au tarot.

Jojo, merci pour les distanciations sociales que tu avais mises en place bien avant tout le monde.

Amaury, merci pour les « Ice Tea » (parfois un peu forts) partagés et merci pour la bêche à meules.

Anaïs, merci pour tous les bons moments passés ensemble.

Aurore, Jean Man, Masu, Flo, Ketur, Titi, Christo, Camille et tous les autres, merci pour tous les bons moments que j'ai pu partager avec chacun d'entre vous.

**Aux médecins et équipes soignantes que j'ai rencontrés tout au long de mon cursus,**

Avec une pensée particulière pour le Lanot : Elodie, Nathalie et toutes les autres ; pour la formidable équipe des urgences du CHU de Pellegrin ; pour le Dr Albert Trinh-Duc et pour les puéricultrices et auxiliaires de puériculture du service de pédiatrie du CH d'Agen : Laura, Sandrine(s), Stef, Fanny, Elise, Chantal, Babeth, Marlène, Alex, Christelle, Virginie et toutes les autres... vous avez rendu ce stage en pédiatrie incroyable et inoubliable, avec vous, la notion de travail en équipe a pris tout son sens, c'était un réel bonheur de travailler chaque jour à vos côtés dans le sérieux mais surtout dans cette ambiance dingue !

À vous tous, merci d'avoir croisé ma route...

En espérant que vos routes continuent de croiser la mienne encore longtemps...

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	2
TABLE DES MATIÈRES .....	13
LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES .....	16
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	17
PRÉAMBULE .....	19
CONTEXTE.....	20
1 ÉPIDÉMIOLOGIE.....	20
2 LES BACTÉRIES.....	22
2.1 Généralités, définition .....	22
2.2 Histoire .....	22
2.3 Composition .....	22
2.4 Classification des bactéries.....	24
2.5 Focus sur les entérobactéries.....	25
3 ANTIBIOTIQUES.....	27
3.1 Définition .....	27
3.2 Spectre.....	27
3.3 Activité antibactérienne .....	28
3.4 Type de résistance .....	28
3.5 Mécanisme de résistance .....	29
3.6 Familles d'antibiotiques.....	29
3.6.1 Focus sur les Bêta-Lactamines.....	32
4 ANTIBIORÉSISTANCE .....	32
4.1 Généralités .....	32
4.2 Un phénomène global .....	32
4.3 Définition .....	33
4.4 Causes.....	34
4.5 Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) .....	34
4.5.1 Définition.....	34
4.5.2 Histoire des BLSE .....	35
4.5.3 Classification.....	35
4.5.4 Epidémiologie des BLSE.....	35
4.5.5 Types de BLSE .....	37
4.5.6 Détection .....	38
5 LES NICHES BACTÉRIENNES.....	40

5.1	Généralités .....	40
5.2	Ecologie physiologique .....	40
5.3	Bactéries résistantes aux antibiotiques dans l'environnement .....	41
5.4	BLSE dans le tube digestif et facteurs de risques de colonisation.....	42
5.5	Le microbiote intestinal.....	44
5.5.1	Définition, généralités .....	44
5.5.2	Composition .....	44
5.5.3	Facteurs influents.....	45
5.5.4	Rôle et implications .....	45
5.5.5	Résistome .....	46
	INTRODUCTION DE LA REVUE DE LITTÉRATURE DE 2016 ET OBJECTIFS.....	47
	BIBLIOGRAPHIE.....	48
	INTRODUCTION .....	53
	MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	55
1	Protocole de l'étude.....	55
1.1	Critères d'éligibilité :.....	55
1.1.1	Critères d'inclusion :.....	55
1.1.2	Critères d'exclusion : .....	55
2	Sources d'information consultées :.....	56
3	Stratégies de recherche bibliographique .....	56
4	Sélection des études : .....	58
5	Collectes des données et analyse.....	58
	RÉSULTATS .....	59
1	Diagramme de flux .....	59
2	Description et analyse des résultats .....	61
2.1	Description des articles inclus dans la revue.....	61
2.2	Caractéristiques des participants : .....	66
2.3	Méthodes de détection : .....	66
2.4	Prévalence : .....	66
2.5	Espèces identifiées : .....	67
2.6	Enzymes identifiées : .....	67
2.7	Facteurs de risque identifiés : .....	68
2.8	Relation entre microbiote et portage de BLSE-PE.....	68
	DISCUSSION.....	69
1	Synthèse des principaux résultats : .....	69
2	Discussion de la méthode .....	72
2.1	Choix des critères d'éligibilité des études : .....	73

2.2	Choix des sources de données : .....	73
3	Biais et limites de l'étude .....	74
4	Forces de l'étude .....	75
5	Perspectives d'évolution : .....	76
	CONCLUSION .....	80
	BIBLIOGRAPHIE.....	81
	ANNEXES .....	86
	ANNEXE 1 : Zones régionales OMS.....	86
	ANNEXE 2 : Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009 .....	88
	SERMENT MÉDICAL .....	91
	RÉSUMÉ.....	92
	ABSTRACT .....	93

# LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la cellule bactérienne. ....	23
Figure 2 : Classification des bactéries selon leur genre et leur espèce.. ....	26
Figure 3 : Les modes d'action des antibiotiques. ....	32
Figure 4 : Comment les bactéries résistantes se propagent. ....	33
Figure 5 : Antibiogramme caractéristique d'une souche d'E. coli productrice de bêtalactamase à spectre étendu avec un aspect «en bouchon de champagne».. ....	39
Figure 6 : Le résistome environnemental. ....	42
Figure 7 : Représentation schématique de la place centrale qu'occupe le microbiote intestinal dans la diffusion des entérobactéries multirésistantes : pré-colonisation (vert), colonisation (bleu) et post-colonisation (orange). ....	46
Figure 8 : Diagramme de flux .....	60
Tableau 1 : Classification des espèces bactériennes selon leur morphologie.....	25
Tableau 2 : Tableau des antibiotiques. ....	31
Tableau 3 : Résultats zone régionale EURO (zone régionale Européenne) . ....	62
Tableau 4 : Résultats zone régionale SEARO (zone régionale Asie du Sud Est).....	63
Tableau 5 : Résultats zone régionale WPRO (zone régionale Pacifique Ouest). ....	64
Tableau 6 : Résultats zone régionale AFRO (zone régionale Africaine) .....	65



# LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABRI : *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème  
AFRO : African Region  
BEL-1 : BELgium bêta-lactamase  
BES-1 : Brazilian Extended Spectrum  
BGN : Bacilles à Gram Négatif  
BHRe : Bactéries Hautement Résistantes  
BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Etendu  
BLSE-PE : Entérobactéries Productrices de Bêta-Lactamase à Spectre Etendu  
BMR : Bactéries Multi-Résistantes  
C1G : Céphalosporines de première Génération  
C2G : Céphalosporines de deuxième Génération  
C3G : Céphalosporines de troisième Génération  
CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie  
CMB : Concentration Minimale Bactéricide  
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice  
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique  
CTX-M : Céfotaximase-Munich  
EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique  
EMRO : Eastern Mediterranean Region  
EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénémases  
ERG : Entérocoque Résistant aux Glycopeptides  
ESAC-Net : European Surveillance of Antimicrobial Consumption – Network  
EURO : European Region  
GES-1 : Guyana Extended Spectrum  
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons  
ISPED : Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OXA-1 : OXAcyllinase  
OXY-1 : *Klebsiella OXYtoca* bêta-lactamase  
PAHO : Pan American Health Organization  
PER-1 : *Pseudomonas* bêta-lactamase  
PLP : Protéines de Liaison à la Pénicilline  
PME-1 : *Pseudomonas aeruginosa* bêta-lactamase  
PRISMA: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses  
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline  
SEARO : South-East Asia Region  
SFO1 : *Serratia Fonticola* bêta-lactamase  
SHV : Sulfhydryl Variable  
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TEM : TEMoniera

TLA-1 : TLAhuica

TOHO : Toho University School of Medecine

VEB-1 : Vietnam Extended Spectrum

VIH : Virus de l'Immunodéficience Acquisse

WPRO : Western Pacific Region

# PRÉAMBULE

Notre travail est né de la découverte d'une revue systématique de littérature et méta-analyse datant de 2016 lors de travaux de recherche bibliographique dans le cadre d'une autre étude. En effet le projet initial était de réaliser une étude descriptive du microbiote intestinal et une recherche d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE-PE) dans les selles des adultes sains de la communauté de Nouvelle-Aquitaine, puis de calculer la prévalence de portage digestif de ces BLSE-PE parmi les sujets inclus.

Ce projet devait s'intégrer dans une autre étude de biosurveillance inédite, Aq-Litt (menée par le Dr Fatima M'ZALI et le laboratoire Aquitaine Microbiologie) dont le principe est d'analyser des échantillons en provenance du littoral aquitain (de La Rochelle à Bayonne) et dont l'objectif est de dresser une cartographie des micro-organismes présents sur les côtes afin d'identifier les réservoirs de bactéries résistantes aux antimicrobiens et de mieux comprendre leur dissémination.

Malheureusement, ce travail n'a pu aboutir dans le temps imparti, du fait de la pandémie de Covid-19.

Nous avons par conséquent décidé d'actualiser la revue de littérature de 2016, nous permettant de faire un état des lieux des données actuelles au sein de la communauté avec l'espoir que l'étude débutée avant la pandémie et le confinement puisse aboutir par le biais d'autres étudiants.

Nous étions curieuses de connaître l'évolution du taux de portage de BLSE-PE. Avait-il évolué de manière croissante comme annoncé par les scientifiques, a contrario, s'était-il stabilisé ou avait-il diminué du fait d'une prise de conscience et par conséquent des méthodes de prévention mises en place dans de nombreux pays ?

Ces données nous semblent extrêmement importantes puisqu'elles impactent directement les prises en charge des infections par les médecins généralistes et sont le reflet de l'évolution des mentalités dans notre société actuelle qui tend vers un idéal de plus en plus écoresponsable.

Dans notre mésaventure, nous avons eu la chance que la méthodologie choisie pour ce travail, une revue systématique de littérature, se prête tout particulièrement à un travail en binôme. C'est la raison pour laquelle nous avons continué ce travail à deux.

## 1 ÉPIDÉMIOLOGIE

---

L'antibiorésistance est à ce jour considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. Ce phénomène peut malheureusement concerner chaque individu quel que soit son âge et son pays (1).

Au début des années 2000, la France, premier pays consommateur d'antibiotiques en Europe fait face à ce problème naissant. En 2002, l'Assurance maladie lance alors une campagne de prévention à destination du grand public : « Les antibiotiques, c'est pas automatique », faisant la promotion d'un usage plus ciblé des antibiotiques. L'objectif était de faire diminuer la prescription d'antibiotiques en France de 25% en l'espace de cinq ans (2). Les résultats sont au rendez-vous puisque la campagne française a dépassé les attentes initiales, avec une réduction de 26,5% du nombre de ces prescriptions sur les cinq premières années (3).

Depuis 2015, l'OMS porte ses actions selon une approche « une seule santé » (« One Health »), incitant à l'articulation de la prévention entre santé humaine, santé animale et environnement (4). Se concentrer sur le secteur humain uniquement ne permettrait pas d'endiguer la propagation des résistances. Il est indispensable de structurer et coordonner les recherches pour circonscrire les menaces prioritaires reconnues et proposer une réponse globale, cohérente et efficace (5). C'est ce que cherche à faire la France depuis 2016 grâce à la création d'une feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance, qui coordonne les actions des différents domaines (4).

En 2015, en Europe plus de 670 000 cas d'infections à bactéries multi-résistantes (BMR) ont été recensés, avec plus de 33 000 décès leur étant attribuables. Le poids des infections à bactéries multirésistantes est ainsi comparable à celui de la grippe, de la tuberculose et des infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) combinées. La même année, en France, le nombre d'infections à BMR a été estimé à 125 000, et le nombre de décès leur étant imputable à 5 500. Ces chiffres sont en forte hausse depuis 2007 (6).

En 2016, « The O'Neill Report » tire la sonnette d'alarme : il estime qu'en 2050, le nombre de décès liés à l'antibiorésistance sera d'environ 10 millions dans le monde, soit plus que le nombre de morts liés au cancer pour cette même année (7).

Dans le but d'orienter et de promouvoir la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques, l'OMS a établi en février 2017, une liste énumérant les 12 familles de bactéries considérées comme « pathogènes prioritaires » constituant la plus grande menace pour la santé humaine (8) :

- priorité 1 (critique) : *Acinetobacter baumannii* (résistance aux carbapénèmes), *Pseudomonas aeruginosa* (résistance aux carbapénèmes), et Enterobacteriaceae (résistance aux carbapénèmes, production de BLSE),
- priorité 2 (élevée) : *Enterococcus faecium* (résistance à la vancomycine), *Staphylococcus aureus* (résistance à la méthicilline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine), *Helicobacter pylori* (résistance à la clarithromycine), *Campylobacter* spp. (résistance aux fluoroquinolones), *Salmonellae* (résistance aux fluoroquinolones) et *Neisseria gonorrhoeae* (résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones),
- priorité 3 (moyenne) : *Streptococcus pneumoniae* (insensible à la pénicilline), *Haemophilus influenzae* (résistance à l'ampicilline) et *Shigella* spp. (résistance aux fluoroquinolones).

En 2018, il a été vendu en France 728 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine et 471 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé animale. En santé animale, 95% des antibiotiques sont administrés à des animaux destinés à la consommation humaine et 5% à des animaux de compagnie. En santé humaine, 93% des antibiotiques sont dispensés en médecine de ville et 7% en établissements de santé ; parmi ceux dispensés en ville, 13% relèvent d'une prescription hospitalière (4).

Pour le secteur de ville, la consommation moyenne au sein des pays membres du réseau « European Surveillance of Antimicrobial Consumption – Network » (ESAC-Net) était de 22,5 doses pour 1 000 habitants et par jour en 2018 (4).

La France maintient un niveau élevé de consommation d'antibiotiques. En 2018, sa consommation, en doses définies journalières pour 1 000 habitants, la situe au troisième rang en Europe derrière la Grèce et Chypre (4,9).

En 2020, pour combattre l'antibiorésistance, le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation a décidé d'investir 40 millions d'euros dans un programme prioritaire de recherche, dont la coordination a été confiée à l'Inserm (10).

## 2 LES BACTÉRIES

---

### 2.1 Généralités, définition

Les bactéries constituent l'une des formes de vie les plus anciennes de notre monde puisqu'elles sont apparues il y a 3,5 à 4 milliards d'années (11).

Le terme « bactérie » désigne certains organismes vivants microscopiques, de morphologies différentes, qui présentent des caractéristiques propres. Elles sont généralement unicellulaires et de type procaryote (12). Elles sont ubiquitaires, c'est-à-dire présentes dans tous les milieux.

La plupart des espèces bactériennes vivent en communautés complexes adhérant à des surfaces au sein du biofilm (13).

### 2.2 Histoire

Bien qu'apparues il y a plusieurs milliards d'années, les premières bactéries n'ont été observées qu'en 1673 par Anthony Van Leeuwenhoek, grâce à un microscope simple. Il appelle les micro-organismes qu'il observe « animalcules ». Ainsi il décrit dans la salive de « très nombreux animalcules... autant d'habitants que sur la planète » (14).

Ce n'est que deux siècles plus tard, en 1861, que le rôle des bactéries est étudié par le chimiste Louis Pasteur. Il démontre que la génération spontanée n'existe pas et introduit la notion de biogénèse, c'est-à-dire que l'apparition de la vie dans une solution non vivante provient de la contamination par des micro-organismes présents dans l'air (12).

Par la suite, le lien de causalité entre une bactérie et une maladie a été démontré par le médecin Allemand Robert Koch en étudiant la tuberculose en 1882 (12).

Le mot « bactérie » en lui-même apparaît pour la première fois en 1838, il dérive du grec βακτηριον, qui signifie « bâtonnet » (15).

### 2.3 Composition

Les bactéries sont des cellules procaryotes (membrane sans noyau, dont l'organisation est très simple) en opposition aux cellules eucaryotes (noyau entouré d'une membrane et qui renferme des organites cellulaires) (13).

Les composants principaux des bactéries sont (11-13,15) :

- La paroi : elle donne aux bactéries leur forme et est présente chez toutes les bactéries sauf chez les Mycoplasmes. On distingue classiquement les parois fines et épaisses, différenciées par la coloration de GRAM (les bactéries à paroi épaisse sont dites « Gram positif », colorées en violet et les bactéries à paroi fine sont dites « Gram négatif », colorées en rouge),
- L'espace périplasmique et la membrane plasmique,
- Le cytoplasme et l'appareil nucléaire : l'appareil nucléaire de la bactérie ne contient en général qu'un seul chromosome (haploïde). On y trouve également des ribosomes qui sont la cible de nombreux antibiotiques,
- Les plasmides : ils sont facultatifs mais ont différentes fonctions clés (synthèse des pili sexuels, résistance aux antibiotiques, fabrication de toxines ou d'enzymes...) et sont transmissibles à d'autres bactéries,
- La capsule : structure facultative considérée comme un facteur de virulence, elle a également des fonctions protectrices et antigéniques,
- Les spores : ce sont des structures facultatives de résistances qui se forment lorsque l'environnement des bactéries devient hostile, pour permettre leur survie dans des conditions extrêmes,
- Les pili : facultatifs, ce sont des facteurs de virulence, ils jouent aussi un rôle dans la mobilité, l'adhésion et l'échange de matériel génétique entre bactéries dans le cas des pili sexuels,
- Les flagelles : ils jouent un rôle dans la mobilité des bactéries et ont une fonction antigénique, ce sont également des éléments facultatifs.

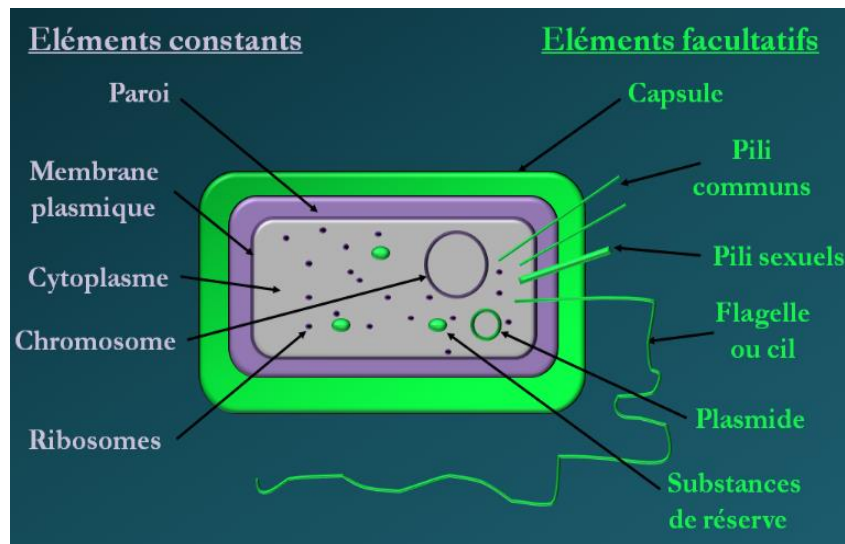


Figure 1 : Structure de la cellule bactérienne. Source : Manuel pratique de microbiologie, Cécile Hanane Le Beux, 2014

## 2.4 Classification des bactéries

Actuellement, le nombre de bactéries et micro-organismes existant est estimé grossièrement à 500 000, dont à peine 10 à 15% ont été identifiés. Cela est dû aux difficultés rencontrées afin d'isoler et cultiver un grand nombre de bactéries. Cependant, chaque année, de nouvelles espèces sont découvertes et la classification bactérienne est en perpétuelle évolution (11).

La nomenclature est l'ensemble des règles qui permet l'attribution d'un nom stable à chaque taxon. Elle est universelle (code international de nomenclature des bactéries) (16,17).

L'espèce est l'unité fondamentale de la classification. Deux souches sont considérées comme appartenant à la même espèce si elles possèdent des génomes à 80% identiques. Cependant, à l'intérieur d'une même espèce, il est possible de distinguer des souches (sous-division d'une espèce) et des clones (population descendant d'une même souche) (12).

Exemple pour *Escherichia coli* (*E. coli*) :

- règne : Procaryotae
- domaine : Bacteria
- phylum : Proteobacteria
- classe : Gammaproteobacteria
- ordre : Enterobacterales
- famille : Enterobacteriaceae
- genre : *Escherichia*
- espèce : *Escherichia coli*

La classification des bactéries entre elles repose sur plusieurs types d'observations et d'études. Les bactéries peuvent ainsi être classées et donc identifiées en fonction de différentes données (11) :

- leur morphologie microscopique (bactérie de type Cocci (coque), bacille (bâtonnets), diplocoques (groupés en deux), en chaînette, en amas...)
- leur morphologie macroscopique (taille, forme, couleur... des colonies sur milieux de culture gélosés),
- leur mobilité (mobilité ou immobilité à une température donnée),
- la présence de spores (à l'état frais ou après coloration),
- le résultat de la coloration de Gram (coloration de Gram positive ou négative)
- la température de croissance (4° C, 20° C, 30° C, 37° C ...),
- leur mode respiratoire (aérobie, anaérobie strict, aéro-anaérobie facultatif, microaérophile...),
- leurs besoins nutritionnels (nécessité de substances particulières pour le développement)
- leur capacité à utiliser certaines sources de carbone ou d'azote.



En pratique clinique, une des classifications la plus fréquemment utilisée est celle-ci (classification selon la morphologie voir tableau 1) :

Cocci	Gram +	<i>Staphylocoque aureus</i>	En amas
		<i>Staphylocoque coagulase négative</i>	
		<i>Streptocoque β-hémolytique</i>	
	Gram -	<i>Streptocoque pneumoniae</i>	En chaîne
		<i>Entérocoque faecalis</i>	
		<i>Entérocoque faecium</i>	
Gram -	<i>Neisseria meningitidis</i>	Diplocoque	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
	<i>Moxarella catarrhalis</i>		
Bacilles	Gram +	<i>Listeria Monocytogenes</i>	
	Anaérobies	<i>Clostridium perfringens</i>	
		<i>Clostridium difficile</i>	
		<i>Bacteroides fragilis</i>	
	Gram -	<i>Escherichia coli</i>	
		<i>Haemophilus influenzae</i>	
		<i>Shigella spp.</i>	
		<i>Yersinia spp.</i>	
		<i>Proteus spp.</i>	
		<i>Klebsiella spp.</i>	
		<i>Citrobacter spp.</i>	
		<i>Morganella spp.</i>	
		<i>Hafnia spp.</i>	
	Non fermentant	<i>Enterobacter spp.</i>	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Intracellulaires	<i>Acinetobacter baumannii</i>		
	<i>Legionella pneumophila</i>		
	<i>Mycoplasme pneumoniae</i>		
		<i>Chlamydiae spp.</i>	

**Tableau 1** : Classification des espèces bactériennes selon leur morphologie. Source : Formatio, la juste prescription des antibiotiques, rappels de bases de microbiologie bactérienne.

## 2.5 Focus sur les entérobactéries

Les entérobactéries (famille des Enterobacteriaceae) constituent l'une des plus importantes familles de bactéries, autant du point de vue quantitatif, puisqu'il en existe une trentaine de genres et plus de 130 espèces, que du point de vue qualitatif concernant leur pathogénie et de leur écologie (18).

GENRE	ESPECES
Escherichia	E. coli
Shigella	S. dysenteriae, S. sonnei, S. boydii, S. flexneri
Salmonella	S. typhi, paratyphi A, B, C..... > 2000 sérotypes
Klebsiella	K. pneumoniae, K. oxytoca.....
Enterobacter	E. cloacae, E. aerogenes.....
Serratia	S. marcescens.....
Proteus	P. mirabilis, P. vulgaris
Providentia	P. rettgeri, P. stuartii
Morganella	M. morganii
Citrobacter	C. freundii.....
Hafnia	H. alvei
Yersinia	Y. pestis, Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis

**Figure 2 :** Classification des bactéries selon leur genre et leur espèce. Source : les entérobactéries – cours de bactériologie médicale – classification.

Elles se définissent par un certain nombre de caractères biochimiques (11) :

- Bacilles Gram Négatif (BGN),
- aérobies - anaérobies facultatifs,
- mobiles ou non,
- quelquefois encapsulés,
- cultivés sur gélose ordinaire,
- fermentant le glucose,
- réduisant les nitrates en nitrites,
- oxydase négative.

Elles sont ubiquitaires, c'est-à-dire retrouvées dans la plupart des écosystèmes.

Selon les espèces, on les définit comme (18) :

- parasites (*Shigella* spp., *Yersinia pestis*, *Salmonella typhi*, *E. coli* entérotoxique) : ce sont des entérobactéries pathogènes strictes c'est-à-dire que leur présence dans l'organisme est anormale et entraîne des pathologies,
- saprophytes : elles sont présentes dans les milieux humides surtout (sols, eaux, végétaux, produits alimentaires) : *Serratia* spp., *Enterobacter* spp.,
- phytopathogènes (*Erwinia* spp., *Pantoea* spp.) : elles sont pathologiques pour les plantes,
- commensales (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp.) : elles sont isolées de manière physiologique dans l'intestin de l'Homme et des animaux. Elles peuvent toutefois, dans certaines circonstances (immunodépression), devenir pathogènes par opportunisme (infection urinaire, bactériémie, infection post-opératoire...).

Les entérobactéries commensales sont donc principalement les hôtes des hommes et des animaux, en particulier dans leur intestin (d'où est tiré leur nom) (13).

Dans l'intestin, elles représentent une fraction importante de la flore aérobie (qui représente seulement 1% de la flore totale) et contribuent à son fonctionnement normal.

L'espèce *E. coli* prédomine largement sur les autres espèces (environ 80% de la flore aérobie, soit  $10^8$  *E. coli* par gramme de selles). On retrouve également d'autres espèces telles que *Proteus* spp. et *Klebsiella* spp. de manière moins abondante (19).

Les entérobactéries présentent en temps normal une résistance naturelle aux antibiotiques actifs sur les Gram positif (macrolides, synergistes, lincosamides, glycopeptides et parfois pénicillines) (19).

Elles sont souvent dotées de plasmides (matériel génétique extra-chromosomique) qui sont porteurs de caractères de résistances multiples et sont transférables facilement aux autres bactéries Gram négatif par conjugaison bactérienne (11).

En partie à cause de cette particularité morphologique, on observe depuis quelques dizaines d'années une augmentation du taux de multirésistance aux antibiotiques à la suite de l'acquisition de nouveaux facteurs de résistance via ces plasmides (19).

## 3 ANTIBIOTIQUES

---

En 1928, une découverte accidentelle provoque une révolution historique : la lutte contre les maladies infectieuses est bouleversée par la découverte du premier antibiotique, la pénicilline, par Alexander Fleming.

### 3.1 Définition

Les antibiotiques sont des substances découvertes initialement chez les champignons, qui les produisent pour se défendre contre les bactéries.

Ils sont capables de détruire les bactéries (bactéricidie) ou d'en inhiber la croissance (bactériostatisme).

Ils interfèrent avec le cycle réplcatif des bactéries. De ce fait, la plupart des antibiotiques sont actifs sur des bactéries en phase de multiplication (20).

### 3.2 Spectre

Le spectre d'activité d'un antibiotique répartit les espèces bactériennes en 3 classes en fonction de leur comportement vis-à-vis de l'antibiotique : sensible, intermédiaire et résistante (20).

L'antibiogramme permet de déterminer les profils de résistances acquises par les bactéries.

Chaque antibiotique est actif sur un nombre plus ou moins important de genres et d'espèces bactériens, définissant son spectre (20).

### 3.3 Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne d'un antibiotique est caractérisée par la concentration minimale inhibitrice de la croissance bactérienne in vitro (CMI), c'est-à-dire la concentration la plus basse permettant d'inhiber la croissance bactérienne ; et par la concentration minimale bactéricide (CMB), laissant un nombre de survivants  $\leq 0,01\%$  de l'inoculum bactérien de départ (20).

- sensible : CMI inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles,
- intermédiaire : CMI voisine des concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles,
- résistante : CMI supérieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles.

Les antibiotiques bactéricides ont des CMB proches des CMI.

### 3.4 Type de résistance

Il existe deux types de résistances :

- la résistance dite naturelle : le gène de résistance est alors exclusivement contenu dans le chromosome bactérien. La transmission de la résistance est alors verticale vers la descendance .

Cette résistance est présente chez toutes les bactéries d'un même genre ou d'une même espèce (20).

- la résistance dite acquise : le gène de résistance peut alors être porté par le chromosome bactérien ou par un plasmide (matériel génétique extra-chromosomique). La résistance plasmidique se transmet verticalement à la descendance mais aussi horizontalement vers les bactéries d'autres espèces (par échange du matériel génétique) (21). Cette résistance est présente chez des souches d'une espèce naturellement sensible à l'antibiotique, mais qui ont acquis des mécanismes de résistance à cet antibiotique (20).

La résistance chromosomique ne concerne en général qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotiques. La résistance plasmidique peut quant à elle concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. Elle représente le mécanisme de résistance le plus répandu (près de 80% des résistances acquises) (22).

## 3.5 Mécanisme de résistance

Il existe plusieurs mécanismes de résistances pouvant être présents simultanément (20) :

- inactivation enzymatique de l'antibiotique,
- modification de la cible,
- diminution de la perméabilité membranaire,
- augmentation des mécanismes d'efflux.

Chez les BGN, trois types de mécanismes de résistance, principalement acquise, ont été identifiés : la faible affinité pour les protéines de liaison à la pénicilline (PLP), les phénomènes d'imperméabilité et d'efflux et surtout l'inactivation enzymatique par des protéines dénommées bêta-lactamases en raison de leur affinité pour le noyau bêta-lactame (23).

## 3.6 Familles d'antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon leur structure, leur mode d'action, leur spectre d'activité antibactérienne, leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ou leurs effets secondaires (voir tableau 2).

		FAMILLE		DCI	
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ENVELOPPES BACTÉRIENNES	BÊTA-LACTAMINES	PÉNICILLINES	PENICILLINES GROUPE A DU	Amoxicilline	
				Amoxicilline + Acide clavulanique	
				Ampicilline	
				Ampicilline + Sulbactam	
			PENICILLINES GROUPES G ET V DES	Benzathine benzylpenicilline	
				Benzathine pénicilline (forme long retard)	
				Benzathine phenoxyethylpenicilline	
				Pénicillines G = benzylpénicilline sodique	
				Pénicilline V	
			PENICILLINES GROUPE M DU	Cloxacilline	
				Oxacilline	
			CARBOXYPENICILLINES	Ticarcilline	
				Ticarcilline + Acide clavulanique	
		UREIDOPENICILLINES	Pipéracilline		
			Pipéracilline + Tazobactam		
		AMINIDOPENICILLINES	Pivmécillinam		
		TEMOCILLINE	Témocilline		
		CARBAPÉNÈMES			Ertapénem
					Imipénem + Cilastatine
					Méropénem
		MONOBACTAME			Aztréonam
		CÉPHALOSPORINES	C1G	Céfaclor	
				Céfadroxil	
				Céfalexine	
				Céfalotine	
				Céfazoline	
				Céfradine	
C2G	Céfamandole				
	Céfoxitine				
	Céfuroxime sodique				
	Céfuroxime axétil				
C3G	C3G ORALES		Céfixime		
			Cefpodoxime proxétil		
			Céfodiam hexétil		
	C3G INJECTABLES		Céfépime		
			Céfotaxime		
Cefpirome					
Ceftazidime					
Ceftriaxone					
FOSFOMYCINE			Fosfomycine		
			Fosfomycine trométamol		
GLYCOPEPTIDES			Teicoplanine		
			Vancomycine		
LIPOPEPTIDE			Daptomycine		
POLYMYXINES			Polymyxine E ou colistine		
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES	AMINOSIDES	Amikacine sulfate			
		Gentamicine			
		Neomycine (associée)			
		Nétilmycine			
		Spectinomycine			
		Streptomycine			
		Tobramycine			
	MACROLIDES ET APPARENTÉS	MACROLIDES VRAIS	Amphotéricine B		
			Azithromycine		
			Clarithromycine		
			Érythromycine		
			Josamycine		
			Midécamycine		
			Roxithromycine		
			Clindamycine		
LINCOSAMIDES					

				Lincomycine	
		KÉTOLIDES		Télithromycine	
		SYNERGISTINES		Pristinamycine	
	PHÉNICOLÉS			Thiamphénicol	
	CYCLINES				Chlortétracycline
					Doxycycline
					Lymécycline
					Méthylène-cycline
					Minocycline
					Tigécycline
ACIDES FUSIDIQUES				Acide fusidique	
OXAZOLIDINONES				Linézolide	
				Tedizolid	
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLEIQUES	QUINOLONES	QUINOLONES URINAIRES	QUINOLONES 1ÈRE GÉNÉRATION	Acide pipémidique	
				Fluméquine	
			FLUOROQUINOLONES	Énoxacine	
				Loméfloxacin	
					Norfloxacin
		QUINOLONES SYSTÉMIQUES	FLUOROQUINOLONES		Ciprofloxacine
					Ofloxacine
					Péfloxacin
	QUINOLONES ANTIPNEUMOCOCCIQUES	FLUOROQUINOLONES		Lévofloxacine	
				Moxifloxacine	
QUINOLÉINES				Hydroxyquinoléine	
MUPIROCINE				Mupirocine	
AUTRES				Rifamycine	
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE FOLIQUE	SULFAMIDES			Sulfadiazine	
				Sulfadiazine + Pyriméthamine	
				Sulfaméthizol	
				Sulfafurazole + Érythromycine	
				Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (Cotrimoxazole)	
MECANISMES COMPLEXES OU INCONNUS	PRODUITS NITRÉS	NITROFURANES		Nitrofurantoïne	
				Nifuroxazide	
		NITRO-IMIDAZOLES		Métronidazole	
				Ornidazole	
			Tinidazole		
	ANTITUBERCULEUX				Éthambutol
					Isoniazide
					Isoniazide + Rifampicine
					Pyrazinamide
					Pyrazinamide + Isoniazide + Rifampicine
Rifabutine					
Rifampicine					

**Tableau 2** : Tableau des antibiotiques. Source : Antibio-responsable.fr (C1G : Céphalosporines de première génération, C2G : Céphalosporines de deuxième génération, C3G : Céphalosporines de troisième génération).

Les cibles varient selon les antibiotiques (20). Il peut s'agir de la synthèse de la paroi bactérienne, des protéines, de l'acide désoxyribonucléique (ADN), de l'acide folique ou encore la destruction de la membrane cytoplasmique. Certains mécanismes sont complexes et certains restent même encore inconnus (voir figure 3).

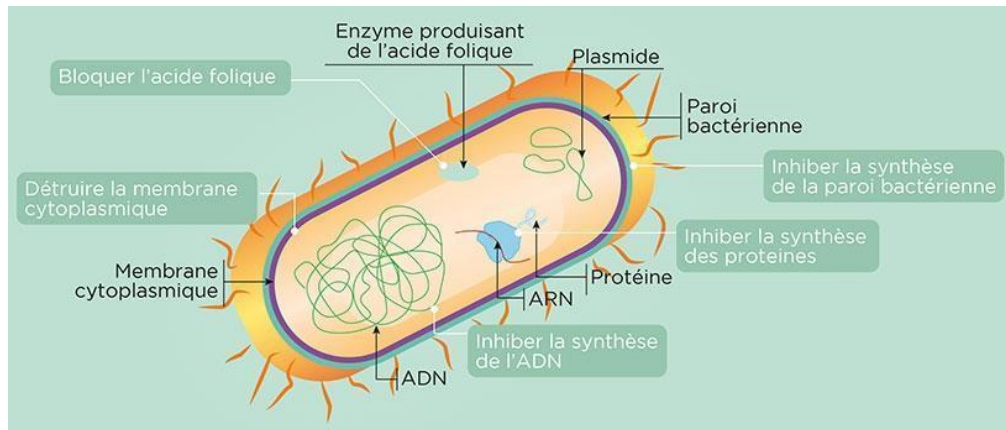


Figure 3 : Les modes d'action des antibiotiques. Source : Résistance aux antibiotiques. © Inserm/Koulikoff, Frédérique.

### 3.6.1 Focus sur les Bêta-Lactamines

Les bêta-lactamines ou  $\beta$ -lactamines sont les antibiotiques les plus anciens. Elles constituent la famille d'antibiotiques la plus utilisée en thérapeutique humaine et animale, notamment en France (24).

Elles agissent en inhibant la biosynthèse du peptidoglycane, principal constituant de la paroi bactérienne (23).

## 4 ANTIBIORÉSISTANCE

---

### 4.1 Généralités

L'antibiorésistance est un phénomène naturel, mais le mésusage des antibiotiques chez l'Homme et l'animal en accélère le processus (1).

### 4.2 Un phénomène global

Ponctuelle au départ, l'antibiorésistance est devenue, au fil des décennies, massive et préoccupante.

Elle touche tous les pays avec des niveaux variables, notamment selon leur niveau de consommation d'antibiotiques. Les bactéries résistantes et les gènes de résistance peuvent se transmettre entre l'Homme, les animaux et l'environnement (22).



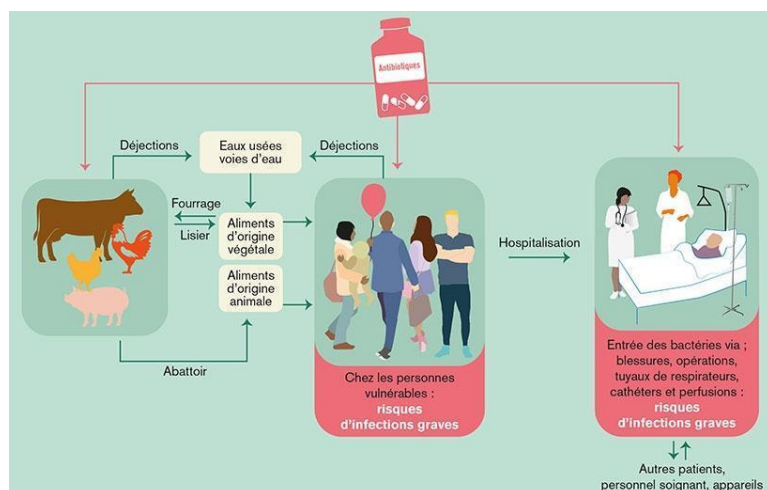


Figure 4 : Comment les bactéries résistantes se propagent. Source : Résistance aux antibiotiques. © Inserm/Koulikoff, Frédérique

Pendant longtemps, la majorité des cas de résistance était détectée à l'hôpital. Cependant, ces dernières années le phénomène a pris de plus en plus d'ampleur en médecine ambulatoire. Il faut donc être conscient qu'à l'occasion d'une banale antibiothérapie orale, une espèce bactérienne intestinale peut développer une résistance. Une fois la flore bactérienne associée détruite par l'antibiotique, le champ est libre pour le développement puis la diffusion d'une bactérie résistante (22).

### 4.3 Définition

L'antibiorésistance est le phénomène qui consiste pour une bactérie à devenir résistante aux antibiotiques (26).

A la suite de l'emploi massif et répété des antibiotiques en santé humaine et animale et du fait de leur efficacité remarquable, la résistance n'a jamais cessé de croître et les bactéries ont toujours réussi à contourner les antibiotiques destinés à les détruire. Jusqu'à présent, cette évolution était compensée par la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques, mais dernièrement celle-ci s'est considérablement amenuisée laissant le risque de voir apparaître une ère dite « post-antibiotique » (27).

Les premières BMR, bactéries qui conjuguent plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, limitant les possibilités thérapeutiques en cas d'infection, sont apparues dans les années 1970, alors que les bactéries hautement résistantes (BHRe) ont surgi dans les années 2000 (26).

Les BHRe sont des bactéries commensales du tube digestif qui présentent des mécanismes de résistance plasmidiques et transférables. Actuellement, deux groupes de BHRe doivent faire l'objet de toute notre attention : Entérocoques Résistants aux Glycopeptides (ERG) et Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) (21).

Dans des cas extrêmes, une bactérie peut être résistante à tous les antibiotiques utilisables chez l'Homme. Elle est dite alors pan-résistante (ou toto-résistante) avec des conséquences dramatiques menant à l'échec thérapeutique (28).

## 4.4 Causes

L'émergence de la résistance bactérienne est plurifactorielle :

- ✓ la pression de sélection exercée par les antibiotiques :
  - l'utilisation des antibiotiques intensive et répétée,
  - le mésusage des antibiotiques avec des durées de traitements ou des posologies inadéquates, des indications mal respectées ou encore une mauvaise utilisation des antibiotiques en fonction de l'organe cible (la diffusion tissulaire n'étant pas la même dans tous les organes) (22),
  - la vente d'antibiotiques sans ordonnance, qui reste courante dans de nombreux pays (en 2015, au moins 18 pays de la région Américaine et 9 pays de la région de l'est de la Méditerranée, avec une absence de données pour les autres régions du monde) et l'absence de guides thérapeutiques normalisés, majorent le risque de mésusage des antibiotiques par le grand public et les professionnels de santé (29),
  - les médicaments de mauvaise qualité (29),
  
- ✓ les caractéristiques des différents antibiotiques et de chaque couple antibiotique/bactérie,
  
- ✓ la capacité de certaines espèces à accepter des gènes de résistance provenant d'autres espèces (20).

## 4.5 Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)

### 4.5.1 Définition

Il n'existe pas de consensus pour définir les BSLE mais elles sont couramment définies comme étant des bêta-lactamases capables de conférer une résistance bactérienne aux pénicillines, aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, et aux monobactames. Elles restent généralement sensibles aux céphamycines et aux carbapénèmes. Elles sont classiquement inhibées pas les inhibiteurs de bêta-lactamases comme l'acide clavulanique (30).

## 4.5.2 Histoire des BLSE

La première bêta-lactamase, appelée « pénicillinase », a été décrite dans les années 1940 (31).

Au cours des années 1960, de nouvelles pénicillinases, nommées TEM (pour TEMoniera, du nom de la première patiente chez qui elle fut isolée) et SHV (pour sulfhydryl variable) ont été décrites à leur tour. Ces dernières hydrolysaient les pénicillines et certaines céphalosporines (céphalotine et céfazoline).

La commercialisation dans les années 1980 des céphalosporines de troisième génération (C3G) a permis de répondre à ces nouvelles résistances. Toutefois, peu après leur commercialisation, un nouveau type de bêta-lactamases capables d'hydrolyser les C3G a été décrit, baptisées « bêta-lactamases à spectre élargi » (BLSE) en 1989 (31).

## 4.5.3 Classification

Deux classifications sont couramment utilisées pour « classer » les bêta-lactamases : celle d'Ambler et celle de Bush, Jacoby et Medeiros (31).

La classification structurale d'Ambler est basée sur la séquence peptidique du site enzymatique et distingue quatre classes : La classe A correspond aux « pénicillinases » inhibées par l'acide clavulanique ; la classe B correspond aux métallo-bêta-lactamases inhibées par l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) ; la classe C regroupe les « céphalosporinases » non inhibées par l'acide clavulanique ; la classe D correspond aux oxacillinases (OXA) de sensibilité variable à l'acide clavulanique (31).

La classification fonctionnelle de Bush, Jacoby et Medeiros repose sur l'activité hydrolytique et la sensibilité des bêta-lactamases aux inhibiteurs. Elle rend compte de leur diversité fonctionnelle au sein des quatre classes structurales d'Ambler (31).

## 4.5.4 Epidémiologie des BLSE

Avant 2002, les BLSE de types TEM et SHV étaient majoritaires et principalement isolées en milieu hospitalier. Aujourd'hui la BLSE la plus souvent isolée dans le monde est de type CTX-M (Céfotaximase-Munich), notamment CTX-M-15.

Les mesures de lutte, afin d'endiguer l'épidémie de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), mises en place dans les années 1990, ont conduit à la diminution rapide du nombre de BLSE de types TEM et SHV dans le réservoir nosocomial. La propension des BLSE de type CTX-M-15 à transmettre leur matériel génétique est bien connue et explique sa large diffusion dans la communauté, notamment au cours d'infections urinaires et de bactériémies (31).

L'épidémiologie des BLSE-PE a été profondément modifiée par l'apparition des CTX-M qui se sont répandues majoritairement chez *E. coli* alors que les enzymes précédentes (TEM et SHV) étaient principalement présentes chez *K. pneumoniae* et *Enterobacter cloacae*. La production de CTX-M par *E. coli* constitue un problème de santé publique à l'échelle mondiale. De plus, la dissémination des CTX-M ne s'est pas limitée à *E. coli*, et à l'heure actuelle, touche aussi amplement *K. pneumoniae*. Il existe toutefois au moins six fois plus d'infections à *E. coli* que d'infections à *K. pneumoniae*, et il est évident que ce sont les *E. coli* producteurs de BLSE qui pèsent le plus dans le domaine de l'infection, notamment des infections acquises en ville (24).

Il y a peu de données actuelles sur la durée de la colonisation du tube digestif par des BLSE-PE mais nous savons que chez les sujets victimes d'une pression antibiotique prolongée ou ayant des comorbidités, *E. coli* possède la capacité de demeurer de manière prolongée dans le microbiote intestinal (32).

Toutefois, des études ont analysé de façon prospective l'impact d'un voyage à l'étranger sur le risque de portage rectal à BGN résistant aux C3G. Le taux de colonisation immédiatement après le retour variait de 32% à 57% et la durée médiane de colonisation était de 30 jours avec un quart des volontaires encore colonisés à 3 mois et 10% à 1 et 3 ans (33,34). Ces résultats témoignent qu'un portage peut également être bref chez des sujets sains.

Bien qu'encore peu étudiée sur de larges cohortes, plusieurs études ont déjà pu relater la transmission à l'entourage familial. En raison du caractère commensal et du portage prolongé des BLSE-PE, ce phénomène s'avère possible (35,36).

Une étude portant sur des sujets présentant une infection urinaire à *E. coli* porteur de BLSE d'origine communautaire a montré que 67% de ces sujets étaient porteurs de la bactérie au niveau intestinal et que 27% des membres de leur famille étaient également porteurs. Le partage des repas était le seul facteur de risque de portage de BLSE-PE, suggérant une transmission croisée familiale par contact ou une contamination à partir d'une même source alimentaire contaminée, soit par les animaux d'élevage source de ces aliments soit lors de la préparation des repas (37).

Une autre étude menée au sein de la communauté allemande a montré que le portage d'*E. Coli* résistant aux antibiotiques par les parents et/ou frères et sœurs s'est avéré être le principal facteur de risque de résistance à *E. coli* chez les tout-petits (38).

## 4.5.5 Types de BLSE

### 4.5.5.1 Premières BLSE de type TEM et SHV

Les BLSE de type TEM et SHV sont des bêta-lactamases à spectre étroit qui dérivent de TEM-1 et SHV-1.

Bien que fréquemment retrouvées chez *E. coli* et *K. pneumoniae*, les BLSE de type TEM ont aussi été rapportées parmi les autres membres de la famille des entérobactéries ainsi que *P. aeruginosa* (39). Quant à elles, les BLSE de type SHV ont été détectées parmi de nombreuses entérobactéries (notamment *K. pneumoniae*) mais aussi chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp. (39).

### 4.5.5.2 Nouvelles BLSE du groupe CTX-M

Elles hydrolysent préférentiellement le céfotaxime, d'où leur nom de céfotaximases.

Au niveau structural, les CTX-M ne sont pas proches des  $\beta$ -lactamases de type TEM ou SHV (< 40% d'identité)

Les enzymes Toho-1/2, décrites au Japon, sont très proches structurellement des CTX-M et sont donc classées parmi celles-ci.

Les progéniteurs des CTX-M ont été identifiés sur le chromosome de *Kluyvera* spp., qui sont des entérobactéries non pathogènes environnementales (39) isolées très rarement en bactériologie médicale (23).

Ce groupe d'enzymes, rencontré chez diverses espèces de bacilles à Gram négatif telles que les entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Salmonella enterica*, *Shigella* spp.) ou d'autres bactéries (*Vibrio cholerae*), a connu un véritable essor ces dernières décennies (23).

On compte aujourd'hui plus de 90 CTX-M, réparties en cinq familles, en fonction de leurs acides aminés : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 et CTX-M-25.

- Le groupe CTX-M-1 compte notamment les CTX-M-1, CTX-M-3, CTX-M-10 et CTX-M-15.
- Le groupe CTX-M-2 les CTX-M-2, CTX-M-4, CTX-M-5, CTX-M-6, CTX-M-7 et Toho-1.
- Le groupe CTX-M-8 comporte CTX-M-8 et CTX-M-40.
- Le groupe CTX-M-9 comporte CTX-M-9, CTX-M-13, CTX-M-14, CTX-M-17, CTX-M-19, CTX-M-21, CTX-M-27 et Toho-2.
- Le groupe CTX-M-25 comporte CTX-M-25, CTX-M-26, CTX-M-41 et CTX-M-55 (40).

#### 4.5.5.3 Les BLSE récemment isolées

Dans ce groupe sont individualisées BEL-1 (BELgium bêta-lactamase), BES-1 (Brazilian Extended Spectrum), GES-1 (Guyana Extended Spectrum), OXY-1 (*K. oxytoca* bêta-lactamase), PME-1 (*Pseudomonas aeruginosa* bêta-lactamase), PER-1 (*Pseudomonas* bêta-lactamase), SFO1 (*Serratia fonticola* bêta-lactamase), TLA-1 (Tlahuicas) ou encore VEB-1 (Vietnam Extended Spectrum) (23).

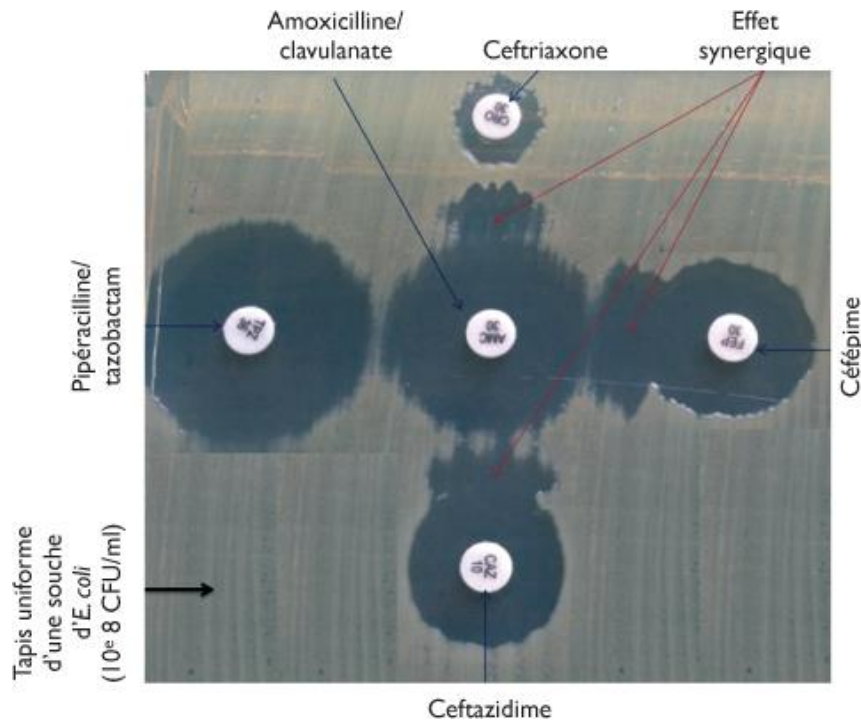
#### 4.5.6 Détection

Deux approches sont possibles pour la détection de BLSE :

- La méthode phénotypique, qui évalue la capacité de l'enzyme à hydrolyser certaines céphalosporines et la capacité de l'acide clavulanique à bloquer cette hydrolyse.

Cette technique repose sur le choix des bêtalactamines testées : leur disposition dans l'antibiogramme classique par diffusion en milieu solide, l'observation des diamètres de zone d'inhibition, les synergies ou antagonismes entre certains antibiotiques permettent de décrire des phénotypes et d'en déduire les mécanismes de résistance précis. Basées sur les classifications d'Ambler ou de Bush, on distingue différentes classes d'enzymes inactivatrices selon le type de bêtalactamines principalement touchées et selon les substances qui inhibent les enzymes concernées (41).

C'est en France qu'a été proposé le test de détection des BLSE par un test de synergie entre l'acide clavulanique et les C3G. Cette synergie peut être objectivée par le Double Disc Synergy Test, avec recherche d'une image dite en « bouchon de champagne » (voir figure 9). Le Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CASFM) préconise de réaliser un test de dépistage qualitatif (Double Disc Synergy Test) ou quantitatif pour toutes les entérobactéries afin de détecter celles exprimant une BLSE (42).



**Figure 5 :** Antibiogramme caractéristique d'une souche d'*E. coli* productrice de bêta-lactamase à spectre étendu avec un aspect «en bouchon de champagne». Source : *Bêta-lactamases à spectre étendu et carbapénémases chez les Enterobacteriaceae*, Cherkaoui et al., 2014.

- La méthode génotypique qui est basée sur l'amplification génomique par PCR des gènes responsables de la production des BLSE.

Les plasmides et les gènes contenant de l'ADN qui codent individuellement ou de manière combinée pour ces mécanismes de résistance, donc des génotypes, ont été décrits par plusieurs équipes de recherche (41).

Dans la pratique courante, les laboratoires utilisent préférentiellement la méthode phénotypique pour des raisons de facilité et de moindre coût, mais la méthode génotypique a montré une meilleure précision, en comparaison aux tests phénotypiques conventionnels, c'est pourquoi elle est surtout utilisée sur le plan épidémiologique (43).

# 5 LES NICHES BACTÉRIENNES

---

## 5.1 Généralités

Les bactéries sont des micro-organismes participant largement à l'équilibre biologique entre les espèces à la surface de la Terre. Elles sont à l'origine de transformations chimiques fondamentales responsables du cycle des éléments sur la planète (44).

On estime qu'il y aurait (à un instant donné) quatre à six quintillions ( $4 \times 10^{30}$  à  $6 \times 10^{30}$ ), soit entre quatre et six mille milliards de milliards de milliards de bactéries dans le monde, représentant une grande partie de la biomasse de la planète. Nous ne connaissons qu'une infime partie de ce nombre, la plupart des bactéries n'étant pas cultivables en laboratoire (45,46).

## 5.2 Ecologie physiologique

Les bactéries sont retrouvées dans tous les milieux (45,46) :

- dans les mers, les océans et les eaux douces, elles constituent une partie de la biomasse, et nourrissent l'ensemble de la faune marine en formant le bactérioplancton. Elles participent également à l'auto-épuration des eaux,
- dans le sol, elles jouent un rôle clé dans la décomposition de la matière organique, et participent aux équilibres gazeux de l'atmosphère. Elles ont un rôle dans la fertilité des sols, notamment en agriculture,
- dans le sous-sol, elles peuvent là aussi, influencer sur leur environnement,
- dans les environnements extrêmes : lacs salés, océans Arctique et Antarctique, banquises et volcans,
- dans l'espace, où elles deviendraient trois fois plus virulentes. Et même sur Mars (47) !
- le long de l'appareil digestif des animaux, elles sont fondamentales à son fonctionnement. Elles procurent les enzymes nécessaires à la digestion de certains aliments et évitent la colonisation par d'autres micro-organismes pathogènes.



## 5.3 Bactéries résistantes aux antibiotiques dans l'environnement

Bien que les antibiotiques soient largement utilisés dans de nombreux domaines depuis des décennies, c'est seulement récemment que la question de l'existence de ces substances dans l'environnement a été abordée (48).

En effet, au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles molécules antimicrobiennes, les bactéries ont développé des mécanismes de résistance à leur égard et les différents écosystèmes dans lesquels elles sont habituellement retrouvées ont été à leur tour contaminés.

Les études ont démontré que l'environnement constitue à la fois une source et un réservoir pour les gènes de résistance (45).

Effectivement, des gènes de résistance aux antibiotiques sont naturellement présents dans les bactéries de tous les écosystèmes. Ils sont retrouvés aussi bien chez les animaux sauvages, que dans des communautés indigènes isolées (avec peu, voire pas de contact direct avec des antibiotiques), dans l'ADN de bactéries congelées dans le permafrost Arctique ou dans des grottes souterraines isolées de la surface de la terre depuis des millions d'années (45).

Cependant, même si la mobilisation de ces gènes, encodés de longue date dans le génome des bactéries, se produit en continu, la grande majorité des événements génétiques ne conduit pas à l'établissement de nouveaux facteurs de résistance en l'absence d'une pression de sélection (49).

C'est l'exposition continue aux substances organiques et inorganiques (agents antimicrobiens, métaux lourds, désinfectants...), résultant des tentatives permanentes de l'Homme pour stériliser son environnement, qui a conduit à l'émergence et à la propagation de gènes de résistance transmissibles aux humains (50).

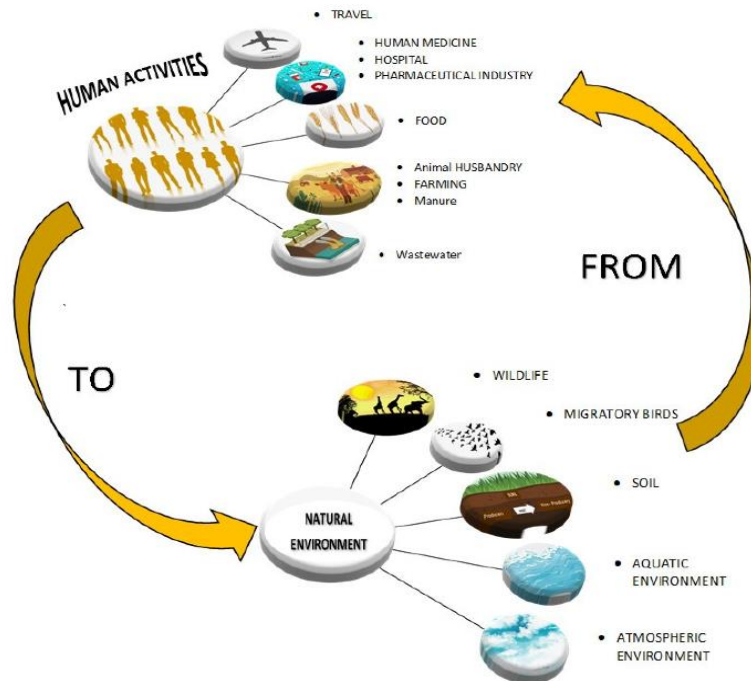
A l'inverse, l'utilisation de plus en plus intensive et répandue des antibiotiques dans la médecine humaine et vétérinaire, ainsi que dans l'élevage et la culture a permis une dissémination des bactéries résistantes vers l'environnement directement par le biais de selles contaminées (49).

La plupart des antibiotiques n'étant que partiellement métabolisés par l'organisme, ils se retrouvent, de ce fait, dans les systèmes d'eaux usées ou dans le fumier répandu dans les champs, avant de contaminer les eaux de surface, les eaux souterraines et les sols (49).

Les antibiotiques sont aussi utilisés dans la culture intensive de poissons, où ils sont ajoutés directement dans l'eau pour traiter les infections : ils sont retrouvés localement à de très fortes concentrations dans celle-ci et dans les sédiments associés (50-52).

Certaines molécules sont également utilisées dans la culture des fruits ou en apiculture.

Les désinfectants sont quant à eux largement utilisés dans les industries agroalimentaires, la médecine et l'élevage de bétail (53).



**Figure 6 :** Le résistome environnemental. Source : Drivers of antibiotic resistance transmission in low and middle income countries from a « one health » perspective – a review. Isakandar et al., 2020.

Le rôle, en particulier, de la pollution aquatique comme réservoir, a été largement documenté. Des études ont retrouvé des BLSE-PE dans les eaux usées en Chine, République Tchèque, Autriche, Inde, au Brésil et au Congo ; dans les rivières et les écosystèmes aquatiques en Suisse, Grande-Bretagne, Chine, Corée du Sud, Tunisie et au Portugal ; dans l'eau de mer, depuis des plages en Algérie et même dans l'eau de l'Antarctique (52) !

## 5.4 BLSE dans le tube digestif et facteurs de risques de colonisation

Il a été démontré que le système digestif est le réservoir principal des BLSE-PE et autres bactéries résistantes (dont des *Enterococcus* spp., Enterobacteriaceae et autres bacilles Gram négatif, des *Clostridium difficile*, et des *Candida* spp.). Il est également un lieu important d'échange de gènes de résistance et de sélection des bactéries résistantes aux antibiotiques (44,54).

Beaucoup de transferts horizontaux de gènes se produisent au sein des entérobactéries et entre les pathogènes et la flore digestive, surtout lorsque la fonction de barrière de la flore est altérée.

Plusieurs facteurs de risque de portage de BLSE-PE dans le tube digestif sont évoqués (53,55,56) :

- L'exposition aux antibiotiques altère la composition du microbiote intestinal, en modifiant en particulier les proportions d'*E.coli* dans le tube digestif et réduit l'effet barrière de la flore, favorisant ainsi la croissance de souches résistantes. Les individus traités par antibiotiques ont un risque significativement plus élevé d'être colonisés par une BLSE-PE, surtout en cas d'exposition aux antibiotiques dans les 4 derniers mois,
- Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) jouent aussi un rôle de fragilisation de la flore en diminuant l'acidité gastrique, éliminant ainsi la barrière qu'elle représente vis-à-vis de la colonisation par des bactéries exogènes ingérées,
- Les voyages à l'étranger : les individus ayant voyagé à l'étranger ont 4 fois plus de risque d'être colonisés par une BLSE-PE, ceux ayant voyagé en Inde ont 3,4 fois plus de risque d'être colonisés par une BLSE-PE par rapport aux gens ayant voyagé ailleurs.
- La contamination fécale (via les surfaces ou la peau souillées)
- L'immunosuppression.

Il a été démontré à plusieurs reprises que la présence de *E. coli* porteur de BLSE dans les urines était liée à un portage également fécal. A l'inverse, un taux important de portage fécal de BLSE-PE augmente le risque d'infection urinaire à BLSE-PE. Plus globalement, il a été montré que lors d'une infection communautaire à BLSE-PE, un portage digestif associé est retrouvé dans 70% des cas (57). Les cas d'infection sévère (sepsis sévère ou choc septique) dus à une translocation d'entérobactéries productrices de BLSE d'origine digestive restent heureusement très rares (58,59).

## 5.5 Le microbiote intestinal

### 5.5.1 Définition, généralités

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, virus et archae) qui colonise les surfaces de l'organisme exposées à l'environnement (peau, muqueuses, oropharynx et intestin) (60).

Le microbiote intestinal est composé pour la plus grande partie de cellules bactériennes procaryotes. C'est un organe métabolique complexe, le plus important en termes de nombre de cellules qui le composent (environ  $10^{14}$ ), qui excède d'environ 10 fois le nombre total des cellules propres à l'hôte (61).

Ces dernières années, les connaissances le concernant ont été largement enrichies grâce aux nouvelles techniques de séquençage à haut débit (next generation sequencing) (62).

Grâce à ces nouvelles méthodes de culture, un projet de grande envergure a vu le jour en 2008 : « the human microbiome project ». Il s'agit d'un projet international ayant pour objectif d'identifier les communautés microbiennes existantes dans les différentes parties du corps et de chercher les corrélations entre les changements dans le microbiote et la santé humaine.

Le projet a été conduit pendant 5 ans, il portait sur 300 individus sains âgés de 18 à 40 ans, et étudiait la flore de 5 sites du corps humain (muqueuses buccale et nasale, peau, tube digestif et tractus urogénital). A la fin de la première phase, en 2013, 2200 souches avaient été identifiées et isolées (63,64).

### 5.5.2 Composition

Plusieurs centaines d'espèces bactériennes composent le microbiote intestinal mais elles appartiennent dans plus de 90% des cas à 2 phyla majeurs : *Bacteroidetes* (bacilles gram négatif anaérobies) et *Firmicutes* (bactéries gram positif anaérobies) (65).

La majorité des bactéries qui composent le microbiote intestinal sont des bactéries anaérobies strictes, difficiles à cultiver et rarement pathogènes pour l'Homme (61).

La composition du microbiote est propre à chaque individu. Il existe d'importantes variations inter-individuelles. L'étude MetaHIT menée entre 2008 et 2012, avait pour objectif le séquençage du métagénome de 124 individus européens. Elle a mis en évidence que 18 des espèces bactériennes identifiées dans le microbiote intestinal étaient communes à 100% des individus et que 57 espèces étaient présentes chez plus de 90% des sujets (62).

### 5.5.3 Facteurs influents

Le microbiote intestinal est exposé à toutes les substances ingérées par son hôte (aliments, antibiotiques, bactéries, virus, levures, parasites...). Certaines peuvent occasionner des changements majeurs dans sa composition, à plus ou moins long terme.

La plupart des substances que nous ingérons ne font qu'un voyage transitoire dans le microbiote intestinal. Elles ne s'y installent pas de façon durable grâce à l'effet barrière réalisé par les bactéries résidentes.

Hormis les substances ingérées, plusieurs facteurs sont connus comme influençant la composition du microbiote (63) :

- génétique (les nouveaux nés héritent du microbiote de leur mère),
- voie de délivrance (césarienne ou voie basse),
- mode d'allaitement (maternel ou artificiel),
- région géographique,
- stress : physique (dont exercice physique) ou psychique,
- pathologies chroniques.

Le microbiote intestinal trouve sa composition quasi-définitive vers l'âge de 3 ans. Il restera stable durant toute l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte avant de subir de nouvelles modifications dans les dernières décennies de la vie (appauvrissement corrélé à la perte d'autonomie) (63).

### 5.5.4 Rôle et implications

Si le microbiote intestinal n'est pas un organe vital, des liens avec de nombreuses pathologies auto-immunes et inflammatoires (diabète, obésité, cancer du côlon, cirrhose hépatique, maladie de Crohn...) sont en cours d'exploration (61).

Il jouerait un rôle dans l'homéostasie de l'épithélium intestinal, dans la modulation de la réponse immunitaire (notamment dans le développement des réactions allergiques), dans les maladies métaboliques et il stimulerait l'angiogénèse.

Les bactéries résidentes jouent surtout un rôle important du fait de leur nombre : peu de niches sont laissées disponibles pour l'implantation des bactéries exogènes, ce qui constitue un « effet barrière » (62).

## 5.5.5 Résistome

Le microbiote est un organe au centre du phénomène de résistance aux antibiotiques puisqu'il est d'une part, l'hôte de nombreuses bactéries multirésistantes, et d'autre part, lui-même un important réservoir de gènes de résistance, potentiellement transférables vers les pathogènes.

L'ensemble des gènes de résistance aux antibiotiques présents dans le microbiote intestinal est appelé résistome (65).

Il se divise en deux parties : le résistome endogène (les bactéries du microbiote résident de l'hôte) et le résistome exogène ou variable (apporté par des bactéries en transit dans le microbiote).

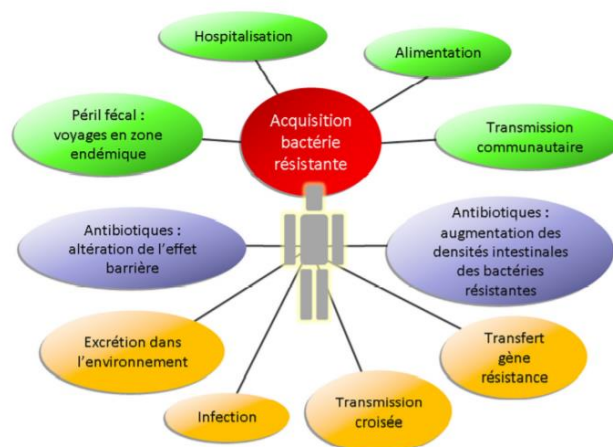
Le résistome de certaines bactéries (entérobactéries, entérocoques), proportionnellement peu présentes dans le microbiote intestinal dominant, est bien connu car facilement cultivable, contrairement à celui des bactéries anaérobies qui demeure largement méconnu.

Le microbiote intestinal joue donc un rôle clé dans la dissémination de la résistance, même si de nombreuses questions demeurent quant à la diversité des résistances, l'expression de ces gènes et le niveau de résistance qu'ils confèrent (62).

Quels que soient l'indication, le mode d'administration, la posologie ou la durée du traitement, toute prise d'antibiotique a un effet sur le microbiote intestinal pendant une durée plus ou moins longue.

Le temps de retour à une flore « normale » après la prise d'un antibiotique varie de quelques jours à quelques semaines selon la molécule. Toutefois, la diversité initiale n'est jamais totalement retrouvée, suggérant un effet rémanent, l'antibiotique laisse alors une « signature » sur le microbiote intestinal.

Ce sont les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des antibiotiques qui déterminent leur impact écologique au niveau des flores puisque leur effet sur le microbiote dépend à la fois de leurs concentrations fécales et de leurs spectres d'activité (61).



**Figure 7 :** Représentation schématique de la place centrale qu'occupe le microbiote intestinal dans la diffusion des entérobactéries multirésistantes : pré-colonisation (vert), colonisation (bleu) et post-colonisation (orange). Source : Ruppé et Andremont (2013) *le microbiote est l'avenir de la multirésistance bactérienne*

# INTRODUCTION DE LA REVUE DE LITTÉRATURE DE 2016 ET OBJECTIFS

Deux chercheurs grecs, Karanika et Karantonos (55), ont réalisé en 2016 une revue systématique de la littérature et une méta-analyse du portage digestif de BLSE-PE chez les individus sains de la communauté et des facteurs de risque de ce portage.

Cette revue avait inclus 66 articles, étudiant le portage fécal de BLSE-PE dans toutes les régions du monde, d'octobre 1978 jusqu'à juillet 2015.

Cette étude de 2016 a mis en évidence que le taux global de portage fécal de BLSE-PE chez les individus sains de la communauté était de 14% dans le monde, avec des variations importantes selon les zones régionales définies par l'OMS :

- 46% au Pacifique ouest,
- 22% en Asie du sud-est,
- 22% en Afrique,
- 15% dans l'est Méditerranéen,
- 4% en Europe (3% Europe centrale, 4% Europe du Nord et 6% Europe du sud),
- 2% en Amérique.

Cette étude estimait à 5,38% la progression annuelle de la colonisation fécale à BLSE-PE chez les individus sains.

Depuis, de nombreuses études ont été publiées dans le monde afin de préciser la situation et l'évolution du portage chez les individus de la communauté.

Nous nous sommes donc interrogées : quelle est la prévalence actuelle de la colonisation fécale par des BLSE-PE chez les individus sains dans la communauté ? A-t-elle continué de croître ou au contraire, a-t-elle commencé sa décroissance par rapport à celle observée en 2016, du fait des politiques et mesures de prévention mises en place de plus en plus fréquemment ?

Nous nous proposons de prolonger la revue de littérature publiée sur le sujet, en 2016, afin d'observer si la progression se poursuit ou si les mises en garde répétées des scientifiques sur le sujet ont porté leurs fruits.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. (page consultée le 6 sept 2020). Résistance aux antibiotiques [en ligne]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
2. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. (page consultée le 21 juill 2020). Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : Une infection évitée, c'est un antibiotique préservée ! [en ligne]. [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e25454dce9ff7e20d7560e7d271dd219.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e25454dce9ff7e20d7560e7d271dd219.pdf)
3. Huttner B, Harbarth S. "Antibiotics Are Not Automatic Anymore"—The French National Campaign To Cut Antibiotic Overuse. *PLOS Med.* 2009 juin 2;6(6):e1000080.
4. . Antibiorésistance, Tous les acteurs mobilisés (page consultée le 10 juillet 2020) [en ligne]. <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/antibioresistance-tous-les-acteurs-mobilises>
5. Lacotte Y, François B, Brun-Buisson C, Jouvin-Marche E, Ploy M-C. La recherche en stratégies antibactériennes : nouvelles pistes, nouveaux enjeux ? *Bull Académie Natl Médecine.* 2019 mai 1;203(3):179-85.
6. Santé Publique France. (page consultée le 20 mai 2020). Résistance aux antibiotiques [en ligne]. [/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques](#)
7. O'Neill J. (page consultée le 26 sept 2020). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations the Review on Antimicrobial Resistance [en ligne]. [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)
8. World Health Organization. (page consultée le 20 mai 2020). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [en ligne]. <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
9. European Centre for Disease Prevention and Control. (page consultée le 26 sept 2020). Geographical distribution of antimicrobial consumption [en ligne]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/geographical-distribution>
10. Ministère de la Transition écologique. (page consultée le 21 juillet 2020). L'antibiorésistance [en ligne]. <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/lantibioresistance>
11. Université Paris Descartes-Campus de microbiologie médicale.(page consultée le 8 juillet 2020). Bactériologie [en ligne].<http://www.microbes-edu.org/>



12. Yahiaoui B. (page consultée le 8 sept 2020). Cours de microbiologie générale [en ligne]. <https://studylibfr.com/doc/3275732/chapitre-1---le-monde-microbien-introduction-1.1.-historique>
13. Université de médecine de la Sorbonne. (page consultée le 9 juill 2020). Bactériologie - Niveau DCEM1 [en ligne]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>
14. Porter JR. Antony van Leeuwenhoek: Tercentenary of His Discovery of Bacteria. *Bacteriol Rev.* 1976;40:10.
15. Enseignants du service de Bactériologie du CHU Jean Minjot et de la Faculté de Médecine-Pharmacie de Besançon. (page consultée le 16 juill 2020). Introduction à la bactériologie [en ligne]. <http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/>
16. Botto J-M, Antipolis S. (page consultée le 9 juill 2020). Taxonomie bactérienne [en ligne]. <http://www.123bio.net/cours/bacterio/taxonomie.html>
17. (page consultée le 27 août 2020). Taxonomy browser (root) [en ligne]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>
18. Freney J, Girardo P. Entérobactéries. *EMC-Biol Médicale.* 2006 janv;1(3):1-19.
19. Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française. (page consultée le 8 juill 2020). Infectiologie [en ligne]. <https://www.infectiologie.com/fr/accueil.html?lang=fr>
20. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant. 6<sup>e</sup> éd. 2019. 320 p.
21. Meunier O, Exinger J, Kara F. SARM, ABRI, E.BLSE... ERG et EPC des BMR À L'émergence Des BHRé. :20.
22. Inserm. (page consultée le 26 sept 2020). Résistance aux antibiotiques [en ligne]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
23. Philippon A. Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE). *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2013 oct 1;28(5):287-96.
24. Nicolas-Chanoine M-H. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : où sont les dangers ? *Réanimation.* 2012 mai;21(3):260-7.
25. Grall N, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? *J Anti-Infect.* 2011 juin 1;13(2):87-102.
26. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 21 juill 2020). L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>

27. Armand-Lefèvre L. La résistance en ville, mythe ou réalité ? La menace des entérobactéries productrices de BLSE. *J Anti-Infect*. 2017 mars 1;19(1):1-6.
28. Institut Pasteur. (page consultée le 21 juill 2020). Résistance aux antibiotiques [en ligne]. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
29. Organisation Mondiale de la Santé. (page consultée le 21 juill 2020). Les systèmes pour combattre la résistance aux antibiotiques manquent dans toutes les régions du monde [en ligne]. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance-lacking/fr/>
30. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev*. 2005 oct;18(4):657-86.
31. Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I, Mégarbane B. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *Rev Médecine Interne*. 2013 nov;34(11):687-93.
32. Krogfelt KA, Cohen PS, Conway T. (page consultée le 26 sept 2020). The Life of Commensal *Escherichia coli* in the Mammalian Intestine. <http://www.asmscience.org/content/journal/ecosalplus/10.1128/ecosalplus.8.3.1.2>
33. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, *et al*. Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):78-85.
34. Tham J, Walder M, Melander E, Odenholt I. Duration of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis*. 2012 août;44(8):573-7.
35. Birgand G, Lucet J-C. Politique de dépistage des BMR : quand et qui faut-il dépister ? *Rev Francoph Lab*. 2013 juin 1;2013(453):29-39.
36. Kardas-sloma L, Perozziello A, Zahar J-R, Lescure X, Yazdanpanah Y, Lucet J. Transmission d'*Escherichia coli* résistant aux  $\beta$ -lactamines (E. coli BLSE) dans la communauté : modélisation et évaluation de l'impact des interventions. *Médecine Mal Infect*. 2019 juin 1;49(4, Supplement):S30-1.
37. Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, de Alba PD, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2008 nov 1;62(5):1142-9.
38. Lietzau S, Raum E, von Baum H, Marre R, Brenner H. Household contacts were key factor for children's colonization with resistant *Escherichia coli* in community setting. *J Clin Epidemiol*. 2007 nov 1;60(11):1149-55.
39. Cattoir V. Les Nouvelles Beta-Lactamases à Spectre Etendu (blse). *MAPAR 2008 - Pathol Infect En Réanimation*. 2008;203-9.

40. Ruppé E. (page consultée le 12 avr 2020). Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. [en ligne]. <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/245127/resultatrecherche/2>
41. Vora S, Auckenthaler R. Que signifie « bêta-lactamases à spectre élargi » en pratique ? Rev Médicale Suisse. 2009;5:1991-4.
42. Société Française de Microbiologie. (page consultée le 18 juill 2020). Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Recommandations 2019 V.2.0 Mai [en ligne]. [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/05/CASFM2019\\_V2.0\\_MAI.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/05/CASFM2019_V2.0_MAI.pdf)
43. Billy C. Détection génotypique des résistances bactériennes : de la phénotypie à la génotypie, deux méthodes complémentaires. Réanimation. 2003 mai;12(3):192-7.
44. Donskey CJ. The Role of the Intestinal Tract as a Reservoir and Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. Clin Infect Dis. 2004 juill 15;39(2):219-26.
45. Kümmerer K. Resistance in the environment. J Antimicrob Chemother. 2004 août 4;54:311-20.
46. Molton JS, Tambyah PA, Ang BSP, Ling ML, Fisher DA. The Global Spread of Healthcare-Associated Multidrug-Resistant Bacteria: A Perspective From Asia. Clin Infect Dis. 2013 mai 1;56(9):1310-8.
47. Carrier BL, Beaty DW, Meyer MA, Blank JG, Chou L, DasSarma S, et al. Mars Extant Life: What's Next? Conference Report. Astrobiology. 2020 juin 1;20(6):785-814.
48. Rolain JM, Canton R, Cornaglia G. Emergence of antibiotic resistance : need for a new paradigm. Clin Microbiol Infect. 2012 juill 1;18(7):615-6.
49. Iskandar K, Molinier L, Hallit S, Sartelli M, Catena F, Coccolini F, et al. Drivers of Antibiotic Resistance Transmission in Low- and Middle-Income Countries from a "One Health" Perspective—A Review. Antibiotics. 2020 juill;9(7):372.
50. Xi C, Zhang Y, Marrs CF, Ye W, Simon C, Foxman B, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in Drinking Water Treatment and Distribution Systems. Appl Environ Microbiol. 2009 sept;75(17):5714-8.
51. Lu S-Y, Zhang Y-L, Geng S-N, Li T-Y, Ye Z-M, Zhang D-S, et al. High Diversity of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in an Urban River Sediment Habitat. Appl Environ Microbiol. 2010 sept;76(17):5972-6.
52. Baquero F, Martínez J-L, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. Curr Opin Biotechnol. 2008 juin 1;19(3):260-5.
53. Bengtsson-Palme J, Angelin M, Huss M, Kjellqvist S, Kristiansson E, Palmgren H, et al. The Human Gut Microbiome as a Transporter of Antibiotic Resistance Genes between Continents. Antimicrob Agents Chemother. 2015 oct;59(10):6551-60.

54. Carlet J. The gut is the epicentre of antibiotic resistance. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012 nov 27;1:39.
55. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization with Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):310-8.
56. Morales Barroso I, López-Cerero L, Navarro MD, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pascual A, Rodríguez-Baño J. (page consultée le 10 mars 2020). Intestinal colonization due to Escherichia coli ST131: risk factors and prevalence. [en ligne]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238289/>
57. De Lastours V, Chopin D, Jacquier H, d'Humières C, Burdet C, Chau F, *et al*. Prospective Cohort Study of the Relative Abundance of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli in the Gut of Patients Admitted to Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 oct 21;60(11):6941-4.
58. Ruppé E, Andremont A. Causes, consequences, and perspectives in the variations of intestinal density of colonization of multidrug-resistant enterobacteria. *Front Microbiol*. 2013 mai 28;4:129.
59. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008 mars 1;8(3):159-66.
60. Ruppé E, De Lastours V. Entérobactéries résistantes aux antibiotiques et microbiote intestinal : la face cachée de l'iceberg. *Réanimation*. 2012 mai 1;21(3):252-9.
61. Ruppé E. Sept questions autour du microbiote intestinal et de la résistance aux antibiotiques. *J Anti-Infect*. 2015 mars 1;17(1):7-11.
62. Ruppé É, Andremont A. Le microbiote intestinal est l'avenir de la multirésistance bactérienne. *J Anti-Infect*. 2013 déc 1;15(4):166-77.
63. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2015 déc;30(6):734-46.
64. Institute of genome sciences, University of Maryland school of medicine. (page consultée le 24 aout 2020). NIH Human Microbiome Project [en ligne]. <https://www.hmpdacc.org/>
65. Landman C, Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications. *Rev Med Interne*. 2016 juin;37(6):418-23.

# INTRODUCTION

L'antibiorésistance, qui constituait initialement un fléau pour les hôpitaux, s'est depuis quelques années, étendue à la communauté et constitue désormais une réelle menace sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. Ce phénomène peut toucher chaque individu, quel que soit son état de santé, son âge ou son pays (1).

En 2016, « The O'Neill Report » tire la sonnette d'alarme et estime qu'en 2050, le nombre de décès liés à l'antibiorésistance sera d'environ 10 millions dans le monde, soit plus que le nombre de morts liées au cancer, pour cette même année (2).

Les BLSE-PE ont particulièrement diffusé au sein de la communauté et apparaissent dans une liste publiée par l'OMS en 2017 comme « pathogènes prioritaires » du fait de leur menace sur la santé (3). Les infections à BLSE-PE sont régulièrement associées à une durée d'hospitalisation prolongée (4) et donc coûteuse, et leur principal facteur de risque est le portage de BLSE-PE (5).

Le tube digestif est le réservoir principal de BLSE-PE. Il est également un lieu important d'échange de gènes de résistance et de sélection des bactéries résistantes aux antibiotiques.

L'utilisation de plus en plus intensive et répandue des antibiotiques dans la médecine humaine et vétérinaire, ainsi que dans l'élevage et la culture, a provoqué une sélection puis une dissémination des bactéries résistantes vers l'environnement directement par le biais des selles contaminées.

La plupart des antibiotiques n'étant que partiellement métabolisés par l'organisme, ils se retrouvent, de ce fait, dans les systèmes d'eaux usées ou dans le fumier répandu dans les champs, avant de contaminer les eaux de surface, les eaux souterraines et les sols.

Parmi les nombreuses enzymes associées à l'activité des BLSE, les types CTX-M, TEM et SHV sont les plus souvent détectés, avec une augmentation de l'incidence des CTX-M ces dernières années. Ces BLSE peuvent diffuser facilement grâce à leurs éléments génétiques mobiles leur assurant une propagation rapide. Ces gènes sont également liés au transfert d'autres gènes qui confèrent une résistance aux bêta-lactamines, ainsi qu'à d'autres agents antibactériens.

En 2018, la France est en troisième position des pays d'Europe les plus gros consommateurs d'antibiotiques, derrière la Grèce et Chypre (6,7).

En 2016, une revue systématique de la littérature avec méta-analyse, menée par Karanika *et al.*, a permis d'étudier le portage digestif de BLSE-PE chez les individus sains ainsi que les facteurs de risque de ce portage (8). Cette étude a mis en évidence que le taux global de portage fécal de BLSE-PE dans le monde était de 14%, avec des variations importantes selon les zones régionales définies par l'OMS allant de 2% en Amérique, à 46% dans la région Pacifique ouest, avec un taux évalué à 4% en Europe. La progression annuelle de la colonisation fécale à BLSE-PE chez les individus sains était estimée à 5,38%.

Depuis, de nouvelles études ont été publiées dans le monde afin de préciser la situation et l'évolution du portage chez les individus de la communauté.

L'objectif de notre travail était d'estimer la prévalence actuelle du portage digestif de BLSE-PE chez les individus sains dans la communauté au niveau mondial et de la comparer aux données de la précédente revue de littérature sur le même sujet.

## 1 Protocole de l'étude

---

La revue systématique de la littérature a été réalisée selon le processus décrit dans les recommandations internationales du groupe PRISMA (« Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses ») (voir annexe 2) (9).

### 1.1 Critères d'éligibilité :

Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont les suivants :

#### 1.1.1 Critères d'inclusion :

- population :
  - sujets issus de la communauté : dépistage en ville, lors d'examens de routine en laboratoire de ville ou d'hôpital, en centres de soins...
  - sujets décrits comme sains,
- langue : article international rédigé en anglais ou en français,
- date : article publié entre le 11 juillet 2015 et le 20 mai 2020,
- géographie : les articles issus de tous les pays sont inclus.

#### 1.1.2 Critères d'exclusion :

- population :
  - étude traitant uniquement des animaux,
  - étude traitant uniquement de l'environnement,
  - étude traitant uniquement des Enfants/Mineurs (<18 ans),
  - sujets hospitalisés ou institutionnalisés (long et moyen séjour, EHPAD),
  - sujets présentant une infection en cours ou une symptomatologie digestive (diarrhée, douleur...),
  - état de santé des sujets non décrit.

- échantillons :
  - bactéries résistantes autres que BLSE-PE (AmpC, mcr, carbapénémases...),
  - échantillons provenant d'autres localisations que le tube digestif (génitaux, urinaires, sanguins...),
  - nombre d'isolats par participant non précisé,
  - étude portant sur un type particulier de BLSE (uniquement CTX-M...) ou une espèce restreinte de BLSE-PE (uniquement E. coli...).
- type d'étude :
  - exclusion des revues de littérature et métaanalyses,
  - publication ne correspondant pas à un travail de recherche ou avec une méthode non décrite (éditorial, lettre...).
- non disponibilité du texte intégral de l'article.
- articles hors sujet.

## 2 Sources d'information consultées :

---

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature publiée sur le sujet, entre le 11 juillet 2015 (lendemain de la date de fin de l'inclusion de la précédente revue de littérature) et le 20 mai 2020.

Les bases de données suivantes ont été interrogées : PubMed, SCOPUS, SUDOC, DUMAS, BASE, OpenGrey, Grey Literature Report et GreyNet International.

Les références des publications sélectionnées ont été explorées en vue d'inclure de nouveaux articles pertinents.

## 3 Stratégies de recherche bibliographique

---

Sur la base de données « PubMed », après réflexion, et concertation avec Mme Emmanuelle FLOCH-GALAUD, responsable de la bibliothèque de l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), nous avons décidé de ne pas rédiger notre équation de recherche en termes MeSH afin de pouvoir sélectionner tous les articles non encore indexés au MeSH.

Nous avons fait les recherches dans le titre pour l'expression principale de cette équation, et dans le titre et résumé pour les expressions secondaires de l'équation. Cela nous a permis d'avoir une grande précision de nos résultats.

Nous avons également pu affiner notre recherche selon des dates précises.



L'équation de recherche finale sur PubMed est la suivante :

```
((("ESBL"[Title] OR "extended spectrum beta lactamase*"[Title] OR "enterobacteria*"[Title]) AND ("Fecal"[Title/Abstract] OR "faecal"[Title/Abstract] OR "intestin*"[Title/Abstract] OR "rectal"[Title/Abstract] OR "feces"[Title/Abstract])) AND ("Carriage"[Title/Abstract] OR "coloni*"[Title/Abstract] OR "communit*"[Title/Abstract] OR "healthy"[Title/Abstract])) AND (("2015/07/10"[Date - Publication] : "2020/05/14"[Date - Publication]))
```

Nous avons utilisé la même équation de recherche sur SCOPUS que sur PubMed, avec une sélection dans le titre pour l'expression principale et dans le titre, le résumé et les mots clés pour les expressions secondaires.

Contrairement à PubMed, SCOPUS ne permet pas de faire une recherche de date à date précisément, nous avons donc dû trier manuellement les résultats de l'année 2015 pour conserver uniquement les références publiées après le 11 juillet 2015.

L'équation de recherche finale sur SCOPUS est la suivante :

```
( TITLE ( "ESBL" OR "extended spectrum beta lactamase*" OR "enterobacteria*" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Fecal" OR "faecal" OR "intestin*" OR "rectal" OR "feces" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Carriage" OR "coloni*" OR "communit*" OR "healthy" ) ) AND PUBYEAR > 2014
```

Sur les bases de données SUDOC et DUMAS, nous avons utilisé les expressions « BLSE » et « beta lactamase » dans la recherche avancée, uniquement dans le titre. Nous avons limité la recherche aux années 2015 à 2020, et aux thèses uniquement.

Sur la base de données BASE, nous avons utilisé les expressions « ESBL » et « extended spectrum beta lactamase » en recherche avancée et en limitant la recherche aux années 2015 à 2020, et aux thèses uniquement.

Nous avons recherché dans les bases de données OpenGrey, Grey Literature Report et GreyNet International avec les équations « ESBL » et « extended spectrum beta lactamase », mais nous n'y avons retrouvé aucune référence éligible pour l'étude.

Notre algorithme a naturellement fait « remonter » la précédente revue de littérature « Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase–Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis » qui fait référence dans le domaine, et sur laquelle notre travail s'appuie. Cette revue n'a pas été étudiée au sein du Flow Chart, mais nous sert de base de réflexion.

Pour être éligible, chaque article devait correspondre à une recherche originale.

## 4 Sélection des études :

---

Pour la sélection des études, nous avons utilisé le logiciel de bibliographie ZOTERO®.

Les doublons y ont été identifiés et supprimés dès le début. Toutefois, certains doublons n'ont été détectés qu'au moment de la lecture des titres et résumés et ont alors été exclus manuellement.

La sélection a été réalisée selon des critères d'inclusion et d'exclusion préalablement définis.

Dans un premier temps, l'éligibilité des articles a été évaluée par les deux autrices, à partir des titres, de manière totalement indépendante. En cas de divergence, la résolution se faisait par concertation avec recherche d'un consensus en reprenant les critères de sélection.

En l'absence de consensus, nous avons eu recours à l'intervention d'une tierce personne (Mme Emmanuelle FLOCH-GALAUD) pour triangulation.

Dans un deuxième temps, le même protocole a été répété à partir de la lecture des résumés des articles.

Finalement, pour les articles considérés éligibles, nous avons effectué de manière toujours indépendante une lecture des textes intégraux. S'ils n'étaient pas disponibles en ligne, un mail était envoyé aux auteurs afin qu'ils nous les transmettent. En l'absence de réponse de leur part, l'article était exclu.

La recherche a été complétée par une analyse des références bibliographiques des articles inclus dans notre revue de littérature.

## 5 Collectes des données et analyse

---

Les données à extraire des études incluses ont été décidées en amont par les autrices de la revue systématique afin de permettre une standardisation de la procédure par le biais d'une grille de lecture.

Les données suivantes ont été recueillies : auteur principal, année de publication, pays de réalisation de l'étude, nombre de sujets inclus, nombre de sujets colonisés, prévalence de portage de BLSE-PE, population étudiée, âge des participants, méthode de détection utilisée, espèces bactériennes identifiées, enzymes bactériennes identifiées et facteurs de risque de portage identifiés.

## 1 Diagramme de flux

---

Nous avons interrogé en mai 2020, à l'aide d'équations de recherche que nous avons créées, les multiples bases de données précédemment citées.

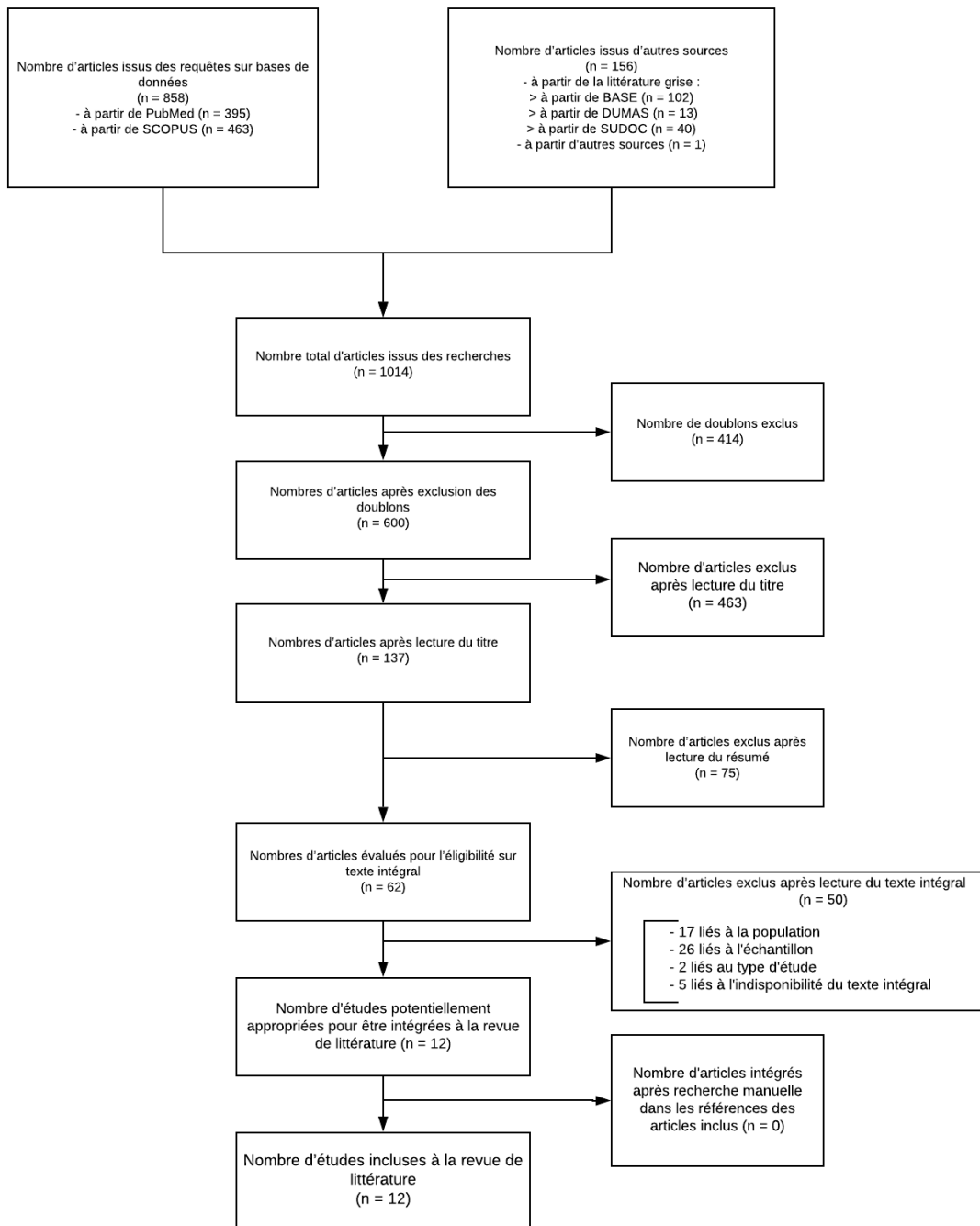
Ainsi, 1014 travaux de recherche ont été identifiés et importés dans le logiciel ZOTERO®.

Les quatre phases successives de tri et de sélection ont été appliquées :

- 414 doublons ont été éliminés,
- 463 études ont été exclues sur la lecture du titre,
- 75 études ont été exclues sur la lecture du résumé,
- 50 études ont été exclues sur la lecture du texte intégral.

12 études répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont donc été identifiées et retenues pour analyse.

Aucun article supplémentaire répondant à ces critères n'a été identifié à partir des références bibliographiques des études retenues.



**Figure 8 :** Diagramme de flux (selon les recommandations PRISMA (voir annexe 2))

## 2 Description et analyse des résultats

---

### 2.1 Description des articles inclus dans la revue

L'ensemble des articles a été publié dans des revues scientifiques entre le 11 juillet 2015 et 2020.

Il s'agit d'études prospectives, exceptée l'étude d'Arcilla *et al.*, réalisée aux Pays Bas en 2020 (10), qui est rétrospective.

L'auteur principal, l'année de publication, le pays, le nombre de sujets inclus, le nombre de sujets colonisés, la prévalence, la population étudiée, l'âge des participants, la méthode de détection utilisée, les espèces bactériennes identifiées, les enzymes bactériennes identifiées et les facteurs de risque de portage identifiés sont présentés dans les tableaux 3 à 6.

Auteur, Année de publication	Pays	NSI	NSC	Prévalence	Type de sujets/population étudiée	Age des sujets	MDU	Espèces identifiées	Enzymes identifiées	Facteurs de risque identifiés
<b>Ebrahimi et al. 2016 (11)</b>	Hongrie	779	18	2,3%	Individus sains dépistés dans le cadre de leur emploi	14-61 ans	G	- <i>Escherichia coli</i> (18/18)	CTX-M (18/18) dont 14/18 CTX-M15	NR
<b>Ebrahimi et al. 2016 (12)</b>	Hongrie	424	11	2,6%	Etudiants en médecine	NP	G	- <i>E. coli</i> prédominant - <i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M15	NR
<b>Gonzalez et al. 2019 (13)</b>	Espagne	74	10	13,5%	Adultes volontaires sains	19-65 ans	G	- <i>E. coli</i> -Autres entérobactéries	CTX-M (surtout CTX-M1, 14 et 15) TEM	NR
<b>Arcilla et al. 2020 (10)</b>	Pays-Bas	2216	136	6,1%	Adultes sains 7 jours avant un voyage et certains membres de leurs foyer	NP	G	- <i>E. coli</i> (120/136)	- CTX-M1, 9, autres CTX-M - TEM - SHV	- prise d'antibiotiques dans les 3 derniers mois - voyage en dehors de l'Europe dans l'année précédente (surtout Afrique du nord, Asie de l'est et Océanie) - personnes travaillant dans le domaine de la santé (contacts quotidiens avec des patients)

**Tableau 3** : Résultats zone régionale EURO (zone régionale Européenne) : (CTX-M : Céfolaximase-Munich, G : Génotypique, MDU : Méthode de Détection Utilisée, NP : Non Précisé, NR : Non Recherché, NSC : Nombre de Sujets Colonisés, NSI : Nombre de Sujets Inclus, SHV : Sulphydryl Variable, TEM : TEMoniera).

Auteur, Année de publication	Pays	NSI	NSC	Prévalence	Type de sujets/population étudiée	Age des sujets	MDU	Espèces identifiées	Enzymes identifiées	Facteurs de risque identifiés
<b>Babu et al. 2016 (14)</b>	Inde	260	88	33,8%	Adultes sains asymptomatiques lors d'un examen médical de routine	Plus de 18 ans	G	- <i>E. coli</i> (69/88) - <i>K. pneumoniae</i> (15/88) - Autres (4/88)	- CTX-M - SHV - TEM	NR
<b>Maharjan et al. 2018 (15)</b>	Népal	510	50	9,8%	Volontaires sains étudiants au collège des sciences de la santé de Kathmandu	16-30 ans	G	- <i>E. coli</i> (34/50) - <i>Klebsiella oxytoca</i> (14/50) - <i>K. pneumoniae</i> (2/50)	- TEM (92%) - CTX-M (60%) - SHV (4%)	NR
<b>Supram Hosuru Subramanya et al. 2019 (16)</b>	Népal	357	246	68,91%	Volontaires sains issus de la communauté, choisis aléatoirement	9-53 ans	G	- <i>E. coli</i> (206/246, 83,7%) - <i>K. pneumoniae</i> (32/246, 13%) - Autres espèces d'entérobactéries (3/246, 1,2%) - <i>K. oxytoca</i> (2/246, 0,8%) - <i>Citrobacter</i> spp. (3/246, 1,2%)	- CTX-M, surtout CTX-M1 et 9 (200/246) - SHV (47/246) - TEM (45/246) - OXA (15/246)	prise d'antibiotiques achetés sans ordonnance
<b>Piewngam et al. 2019 (17)</b>	Thaïlande	200	108	54%	Volontaires sains vivant en zone rurale	Plus de 20 ans	P	NR	NR	prise d'antibiotiques achetés sans ordonnance

**Tableau 4** : Résultats zone régionale SEARO (zone régionale Asie du Sud Est) : (CTX-M : Céfotaximase-Munich, G : Génotypique, MDU : Méthode de Détection Utilisée, NP : Non Précisé, NR : Non Recherché, NSC : Nombre de Sujets Colonisés, NSI : Nombre de Sujets Inclus, OXA : Oxacillinases, P : Phénotypique, SHV : Sulphydryl Variable, TEM : TEMoniera).

Auteur, Année de publication	Pays	NSI	NSC	Prévalence	Type de sujets/population étudiée	Age des sujets	MDU	Espèces identifiées	Enzymes identifiées	Facteurs de risque identifiés
<b>Yasutaka Mizuno et al. 2016 (18)</b>	Japon	57	8	14%	Adultes sains avant leur départ en voyage	23-55 ans	P	NR	NR	NR
<b>Joo et al. 2018 (19)</b>	Corée	109	22	20%	Adultes sains venant pour un examen médical de routine	Plus de 18 ans	G	- <i>E. coli</i> (73%) - <i>K. Pneumoniae</i>	- TEM et CTX-M chez <i>E. coli</i> - SHV chez <i>K. pneumoniae</i>	NR
<b>Higa et al. 2020 (20)</b>	Japon	263	32	12,2%	Adultes sains asymptomatiques venant pour un examen médical de routine	NP	G	- <i>E. coli</i> (96,9%) - <i>K. pneumoniae</i> (3,1%)	- CTX-M	NR

**Tableau 5** : Résultats zone régionale WPRO (zone régionale Pacifique Ouest) : (CTX-M : Céfotaximase-Munich, G : Génotypique, MDU : Méthode de Détection Utilisée, NP : Non Précisé, NR : Non Recherché, NSC : Nombre de Sujets Colonisés, NSI : Nombre de Sujets Inclus, OXA : Oxacillines, P : Phénotypique).



Auteur, Année de publication	Pays	NSI	NSC	Prévalence	Type de sujets/population étudiée	Age des sujets	MDU	Espèces identifiées	Enzymes identifiées	Facteurs de risque identifiés
<b>Ouchar Mahamat et al. 2019 (21)</b>	Tchad	100	38	38%	Volontaires sains de la communauté (étudiants et travailleurs en santé)	1-54 ans	NP	- <i>E. coli</i> (29/38) - <i>K. pneumoniae</i> (5/38) - <i>Enterobacter cloacae</i> (1/38) - <i>Citrobacter freundii</i> (2/38) - <i>Morganella morganii</i> (1/38)	- CTX-M14 et 15 - TEM - OXA1	NR

**Tableau 6** : Résultats zone régionale AFRO (zone régionale Africaine) : (CTX-M : Céfotaximase-Munich, MDU : Méthode de Détection Utilisée, NP : Non Précisé, NR : Non Recherché, NSC : Nombre de Sujets Colonisés, NSI : Nombre de Sujets Inclus, OXA : Oxacillinases, TEM : TEMoniera).

## 2.2 Caractéristiques des participants :

Sur les 12 publications :

- 5 portaient sur des majeurs uniquement (13,14,17–19),
- 4 incluait des sujets mineurs : une incluait des mineurs de plus de 14 ans (11), une des mineurs de plus de 16 ans (15), une des enfants à partir de 9 ans (16) et une dès l'âge de 1 an (21),
- 3 ne précisaient pas l'âge des participants mais la description permettait de conclure qu'il s'agissait bien de sujets adultes : étudiants à l'université (12), individus qualifiés « d'adultes » sans précision de l'âge (10,20).

Les sujets inclus étaient systématiquement sains.

Ils étaient issus de la communauté dans tous les articles, sauf :

- 3 études où il s'agissait de volontaires parmi des étudiants d'une université en sciences médicales : Ebrahimi *et al.*, Hongrie, Mai 2016 (12) ; Maharjan *et al.*, Népal, 2018 (15) et Ouchar Mahamat *et al.*, Tchad, 2020 (21).
- 2 études où il s'agissait de voyageurs avant leur départ : Arcilla *et al.*, Pays Bas 2020 (10) et Yasutaka Mizuno *et al.*, Japon, 2016 (18).
- 

## 2.3 Méthodes de détection :

Sur les douze articles, neuf ont utilisé une méthode de détection génotypique et deux ont utilisé une méthode de détection phénotypique (Piewngam *et al.* Thaïlande 2019 (17) et Yasuta Mizuno *et al.* Japon 2016 (18))

L'étude de Ouchar Mahamat *et al.* 2019 (21) n'a pas précisé la méthode utilisée.

## 2.4 Prévalence :

En se basant sur les 5349 individus inclus dans les 12 études, la prévalence moyenne de la colonisation fécale de BLSE-PE est estimée à 22,9% au niveau mondial.

La médiane est de 13,75%, avec des taux allant de 2,3% à 68,91%.

Stratification par région OMS (voir annexe 1) :

- Zone régionale EURO (Européenne) : 4 études y ont été menées (10–13), permettant de retrouver une prévalence qui variait de 2,3% en Hongrie à 13,5% en Espagne (2,6% dans une autre étude hongroise et 6,1% au Pays Bas). La prévalence globale était de 6,1%.
- Zone régionale SEARO (Asie du Sud Est) : 4 études y ont été menées (14–17), permettant de retrouver une prévalence qui variait de 9,8% au Népal à 68,91%, également au Népal (33,8% en Inde, 54% en Thaïlande). La prévalence globale était de 41,6%.
- Zone régionale WPRO (Pacifique Ouest) : 3 études y ont été menées (18–20), permettant de retrouver une prévalence qui variait de 12,2% à 20% en Corée du Sud (14% au Japon). La prévalence globale était de 15,4%.
- Zone régionale AFRO (Afrique) : 1 seule étude a été menée au Tchad (21) permettant d'estimer une prévalence de 38%.
- Aucune étude correspondant aux critères d'éligibilité n'était disponible pour les zones régionales PAHO (Amérique) et EMRO (Est-Méditerranée).

## 2.5 Espèces identifiées :

Dix études sur douze ont identifié les espèces bactériennes porteuses de BLSE, permettant de montrer que l'espèce la plus fréquemment retrouvée est *E. coli* (majoritaire dans l'intégralité des études) suivie de *K. pneumoniae*, dans toutes les zones régionales étudiées.

On retrouve également d'autres espèces : *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella Morganii*.

Certaines études sont moins détaillées et regroupent les espèces autres que l'espèce dominante sous l'appellation « autres entérobactéries ».

## 2.6 Enzymes identifiées :

Dix études sur douze ont identifié les enzymes bactériennes, permettant de constater que l'enzyme la plus représentée était CTX-M, suivie par TEM et SHV selon des proportions qui semblent égales.

La cefotaximase la plus retrouvée était la CTX-M 14, suivie de la CTX-M 15.

A noter que dans une seule étude (Maharjan *et al.*, en 2018 au Népal (15)) l'enzyme prédominante n'est pas CTX-M mais TEM (92%).

Les enzymes de type OXA sont retrouvées dans deux études, celles de Supram Hosuru Subramanya *et al.* 2019 (16) et Ouchar Mahamat *et al.* 2019 (21).

## 2.7 Facteurs de risque identifiés :

Parmi les 12 études retenues, seules 3 étudiaient les facteurs de risque de colonisation digestive.

L'étude de Arcilla *et al.*, en 2020 en Espagne (10), identifiait les facteurs de risque suivants :

- prise d'antibiotiques dans les 3 derniers mois,
- voyage en dehors de l'Europe dans l'année précédente (surtout Afrique du nord, Asie de l'est et Océanie),
- personnes travaillant dans le domaine de la santé (contacts quotidiens avec des patients).

Deux études, celles de Supram Hosuru Subramanya *et al.*, en 2019 au Népal (16), et de Piewngam *et al.*, en 2019 en Thaïlande (17), identifiaient le facteur de risque suivant :

- prise d'antibiotiques achetés sans ordonnance.

Il faut cependant noter que certaines études excluaient d'emblée les volontaires ayant pris des antibiotiques ou ayant été hospitalisés dans les mois précédents (15,17,19).

## 2.8 Relation entre microbiote et portage de BLSE-PE

L'étude de Piewngam *et al.*, datant de 2019 (17), avait pour objectif principal de détecter une possible influence du portage intestinal des BLSE-PE sur la composition du microbiote intestinal. Ils ont réalisé une analyse du microbiote de porteurs de BLSE-PE par rapport à des non porteurs en Thaïlande.

Des échantillons de selles ont été collectés chez 200 sujets volontaires en bonne santé n'ayant pas eu d'exposition récente aux antibiotiques dans différentes provinces rurales de Thaïlande.

Parmi ces 200 sujets, 108 se sont avérés être porteurs d'une BLSE-PE.

Afin d'analyser les différences dans la composition du microbiote entre les porteurs et les non porteurs de BLSE-PE en Thaïlande, 40 échantillons fécaux ont été sélectionnés au hasard parmi les 200 échantillons pour l'analyse de la séquence métagénomique de l'ARNr 16s.

Les *Firmicutes* et les espèces *Coprococcus eutactus*, *Collinsella aerofaciens*, *Akkermansia muciniphila* et *Pseudomonas fragi* ont montré une abondance significativement plus élevée parmi les porteurs de BLSE-PE.

En revanche, une abondance significativement plus faible de *Bacteroidetes*, et de l'espèce, *B. uniformis*, a été détectée, chez les porteurs BLSE-PE.

# DISCUSSION

Les objectifs de cette revue de littérature étaient de rechercher la prévalence actuelle du portage digestif de BLSE-PE par les individus sains de la communauté et de la comparer aux données de la précédente revue de littérature sur le même sujet.

## 1 Synthèse des principaux résultats :

---

Après analyse des données disponibles, la prévalence de la colonisation fécale de BLSE-PE, estimée à partir des études publiées, est actuellement de 22,9% (sur 5349 sujets inclus) au niveau mondial alors qu'elle était de 14% (sur 28909 sujets inclus) lors de la revue de littérature de 2016, soit une croissance depuis juillet 2015 estimée à 8,9%, (dans la limite des études disponibles).

En l'absence de temps et de moyens disponibles nous n'avons pas été en mesure de réaliser de méta-analyse.

L'analyse des résultats démontre de fortes disparités selon les zones, en adéquation avec le constat fait par les auteurs en 2016.

Selon les zones régionales OMS on peut donc constater :

- une augmentation de la prévalence dans la zone régionale SEARO (Asie du sud-est) avec une prévalence globale estimée actuellement à 41,6% contre 22% dans la revue de 2016 (soit +19,6%),
- une augmentation de la prévalence dans la zone régionale AFRO (Africaine) avec une prévalence globale estimée actuellement à 38% contre 22% dans la revue de 2016 (soit +16%),
- une augmentation de la prévalence dans la zone régionale EURO (Européenne) avec une prévalence globale estimée actuellement à 6,1% contre 4% dans la revue de 2016 (soit +2,1%),
- une baisse de la prévalence la zone régionale WPRO (Pacifique Ouest) avec une prévalence globale actuellement estimée à 15,4% contre 46% dans la revue de 2016 (soit -30,6%).

Aucune comparaison n'est possible pour les zones régionales PAHO et EMRO puisqu'aucune étude retenue dans notre revue ne les concernait.

Les espèces les plus retrouvées sont de loin *E. coli*, suivie de *K. pneumoniae* et les enzymes sont le plus souvent des CTX-M, loin devant les TEM et SHV. On assiste à l'avènement prédit et observé des CTX-M 14 et 15 ces dernières années, corroborant de nombreuses études récentes.

Les facteurs de risque retrouvés dans les études les ayant recherchés diffèrent selon les auteurs :

- prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédents,
- prise d'antibiotiques achetés sans ordonnance,
- voyage en dehors de l'Europe dans l'année précédente (surtout en Afrique du Nord, Asie de l'est et Océanie),
- individus travaillant dans le domaine médical et ayant des contacts quotidiens avec des patients.

Ces résultats sont plutôt en adéquation avec les conclusions de Karanika *et al.* qui retrouvaient un lien significatif entre le portage fécal de BLSE-PE et la prise d'antibiotiques dans l'année précédente (lien plus fort si prise dans les 4 derniers mois), ainsi qu'avec les voyages internationaux multiples (plus de 4 par an), en particulier en Inde.

Cependant les facteurs de risque de colonisation par BLSE-PE n'étant pas le sujet principal de notre étude (peu d'auteurs les recherchaient), nous n'avons par conséquent pas étudié en détail cet élément, ce qui ne nous permet pas de conclure avec certitude sur ce point.

A l'échelle internationale on constate donc une augmentation globale de la prévalence de portage fécal de BLSE-PE, à l'exception de la région pacifique Ouest où l'on note une diminution.

L'évolution différente dans cette zone peut s'expliquer par le fait que seules trois des études sélectionnées pour la revue de littérature proviennent de cette région, et qu'elles ont été réalisées au Japon et en Corée du Sud. Or, les taux retrouvés dans ces 2 pays sont comparables à ceux observés par Karanika *et al.* dans la revue de 2016 (6,4% au Japon et 20,3% en Corée à l'époque). Concernant ces deux pays on note donc une globale stabilité. A l'échelle de la zone OMS Pacifique Ouest ce sont deux pays avec un taux de colonisation relativement faible, puisque en 2016 il existait une prévalence de 23% à 72% au Laos, 46,7% à 53% au Vietnam, de 7% à 83% en Chine. Il est donc difficile de généraliser le taux de 15,4% à la zone entière.

Concernant le reste des zones on note une évolution ascendante, constatée par les auteurs eux-mêmes qui comparent leurs études à d'autres effectuées ultérieurement dans le même pays :

Higa *et al.*, dans leur étude au Japon en 2020 (20), constatent une franche croissance de la colonisation par rapport à une étude de 2010 (22) (12,2% en 2020 versus 6,4% en 2010). Il faut toutefois noter qu'il s'agit d'études effectuées dans 2 régions différentes du Japon.

Yasuta Mizuno *et al.*, dans leur étude en 2016, également au Japon (18), retrouvent un taux de portage de 14% et le comparent également à une étude de 2011 (22) qui retrouvait un taux de portage communautaire aux alentours de 5%. Ils essaient d'expliquer cette nette différence par l'influence des voyages à l'étranger puisque la population en 2016 comprenait en majorité des gens ayant déjà effectué des voyages internationaux. Cependant les résultats des 2 études sur le Japon semblent concorder (14% et 12,2%) ce qui confirme la progression du taux de portage fécal de BLSE-PE depuis les années 2010.

Babu *et al.*, dans leur étude réalisée en Inde en 2016 (14), retrouvent un taux de portage de 33,8%, alors que les études précédentes réalisées dans la communauté indienne retrouvaient plutôt des taux autour de 11% à 24% (23% en 2011 (23) et 11% en 2004 (24) à Mumbai). Ils

s'interrogent quant à l'influence de la ville sur ce taux (population plus urbaine dans l'étude de 2016).

Arcilla *et al.*, dans leur étude aux Pays-Bas (10), comparent également leurs résultats avec des études antérieures réalisées dans le même pays : 6,1% en 2020, de 4,5% à 8,6% dans des études précédentes (5,1% en 2013 (25) 8,6% en 2016 (26) et 4,5% en 2016 (27)). Ce qui situe donc cette étude dans la moyenne du pays avec une relative stabilité.

Ebrahimi *et al.*, dans leur étude de février 2016 en Hongrie (11), comparent leurs résultats à ceux d'une étude similaire de 2009-2010 qui retrouvait un taux de 2% (28), il existe donc une relative stabilité du taux de portage de BLSE-PE. L'auteur constate surtout de grosses disparités dans la distribution génétique avec une disparition flagrante de la diversité des enzymes au profit de blaCTX-M15 (gène codant pour l'enzyme CTX-M15), effet confirmé dans l'étude du même auteur datant de mai 2016. Ils constatent par ailleurs un taux de colonisation fécale de BLSE-PE légèrement plus élevé chez les participants d'origine étrangère (étudiants non hongrois), en particulier s'ils sont originaires d'Afrique ou du Proche Orient.

La seule étude africaine incluse dans la revue de littérature, réalisée au Tchad, par Ouchar Mahamat *et al.* (21), retrouve un taux de portage de 38%. Il s'agit de volontaires issus de la communauté mais recrutés parmi les membres du personnel hospitalier et les étudiants à l'université, donc peu représentatifs de la population générale. Avec une seule étude, concernant un seul pays, et dont l'échantillon semble représenter assez peu la population générale, il est difficile de conclure pour ce continent. Toutefois, l'auteur compare son résultat avec ceux d'autres études qui concordent vers cet ordre d'idée : 54% au Cameroun (29) en 2013, 32% au Burkina Faso (30) en 2016 (cette étude n'ayant pas été incluse dans notre revue car l'accès au texte intégral n'était pas possible).

Au sujet du Népal, les chiffres sont discordants bien qu'il s'agisse du même pays : 68,91% constatés par Supram Hosuru Subramanya *et al.*, en 2019 (16) versus 9,8% constatés par Maharjan *et al.*, en 2018 (15). Comment expliquer ce grand écart ?

L'étude de 2019 retrouve un taux de 68,91% sur une population de volontaires sains, incluant quelques mineurs. Son objectif principal était de comparer le taux de portage dans cette population à celle de personnes vivant avec le VIH. Nous n'avons pas inclus les résultats de ces dernières dans notre revue de littérature. L'auteur signale lui-même dans la discussion qu'il s'agit d'une prévalence élevée par rapport aux autres études faites au Népal et s'interroge sur une cause régionale.

L'étude de 2018 retrouve un taux de portage de 9,8% dans une population d'adultes sains volontaires parmi les élèves de l'université des sciences de la santé de Katmandou. Il s'agit donc d'une population plus éduquée et plus urbaine. On retrouve parmi les critères d'exclusion la prise d'antibiotique dans les 3 mois précédant l'étude, ce qui peut faire baisser la prévalence si l'on suppose que la prise d'antibiotiques récente est un facteur de risque.

Une troisième étude au Népal, publiée en 2020 mais non incluse dans notre revue de littérature du fait de sa méthodologie (31) retrouve un taux intermédiaire de 25%. Il nous est donc difficile de conclure pour ce pays avec les seules données de la revue de littérature.

L'étude de Piewngam *et al.*, datant de 2019 en Thaïlande (17), a analysé la composition du microbiote intestinal afin de détecter une possible association de portage intestinal de BLSE-PE avec la composition du microbiote. Ils retrouvaient que les *Firmicutes* et les espèces *C. eutactus*, *C. aerofaciens*, *A. muciniphila* et *P. fragi* étaient significativement plus abondantes parmi les porteurs de BLSE-PE. En revanche, les *Bacteroidetes* et l'espèce *B. uniformis*, étaient significativement moins abondantes chez les porteurs BLSE-PE.

Une précédente étude menée par Gosalbes *et al.* avait également analysé le microbiote d'un petit échantillon d'une population amérindienne guyanaise isolée en 2015 (32). Elle a pu observer des différences entre les compositions du microbiote des porteurs BLSE-PE et des non porteurs, dans l'abondance et / ou dans l'expression de certains taxons spécifiques, qui pourraient être considérés comme des biomarqueurs. Les membres de deux taxons anaérobies, appartenant aux genres *Desulfovibrio* (Desulfovibrionaceae) et *Oscillospira* (Ruminococcaceae), sont apparus significativement plus abondants dans le microbiote total des non porteurs que chez les porteurs de BLSE-PE. Lorsque le microbiote actif a été considéré, les membres de deux genres supplémentaires (*Parabacteroides* et *Coproccoccus*) étaient également significativement plus abondants chez les non-porteurs. En revanche, il y avait un seul genre (*Prevotella*) dont les espèces étaient plus abondantes dans le microbiote actif des porteurs que chez les non-porteurs.

Les genres différentiels du microbiote non porteur pourraient donc, soit être associés à une résistance à la colonisation, soit être la conséquence de la colonisation par BLSE-PE.

Les résultats émanant de ces deux études sont à prendre avec prudence car les échantillons étaient de petite taille (n= 31 et n= 40) et les résultats n'allaient pas dans le même sens.

Néanmoins, ces études devraient ouvrir la voie à de nombreuses autres afin d'investiguer plus particulièrement cette possible association entre les BLSE-PE et le microbiote intestinal ainsi que sur les liens possibles de causalité.

## 2 Discussion de la méthode

---

Une revue systématique de la littérature a été réalisée car elle permet :

- d'avoir une vue d'ensemble plus objective et transparente des données scientifiques sur un sujet grâce à une méthodologie explicite et reproductible,
- de mettre en évidence des lacunes dans les données scientifiques et d'orienter des recherches futures,
- d'identifier toutes les données publiées et non publiées sur le sujet.

Nous avons utilisé le modèle de revue de la littérature PRISMA pour améliorer la transparence, l'exactitude et l'exhaustivité de notre travail. Ce modèle est constitué d'une liste d'items considérés comme essentiels et minimum pour une revue systématique ou un protocole de méta-analyse. Sa traduction française comprend 27 items clés répartis en 7 sections (voir annexe 2) (9).



Toutefois certains éléments du modèle PRISMA sont absents de notre étude, dont les critères n°13, 14, 21 et 23, car non applicables à une revue de littérature simple sans méta-analyse.

Notre protocole d'étude a été établi antérieurement à la sélection des articles et les choix méthodologiques ont été réalisés en prenant compte de l'avis de Madame Emmanuelle FLOCH-GALAUD, professionnelle expérimentée en recherche bibliographique.

## 2.1 Choix des critères d'éligibilité des études :

Nous avons fait le choix de n'étudier que la population adulte communautaire en bonne santé. Après l'arrêt de notre projet initial nous avons décidé de poursuivre dans ce sens. Nous avons modéré nos critères en excluant les études dont la population était exclusivement pédiatrique, mais en conservant les études dont la population comportait des adultes et des enfants avec parfois la possibilité d'individualiser les résultats.

Nous avons choisi d'exclure les études dans lesquelles l'état de santé des participants n'était pas précisé explicitement.

Lorsqu'il s'agissait d'études concernant des voyageurs, seuls les échantillons réalisés avant le voyage étaient retenus dans notre étude.

Nous avons exclu les revues de littérature par pays/régions/continents afin qu'elles ne nous influencent pas.

Nous avons conservé dans notre étude, les articles qui retrouvaient des OXA, bien qu'elles ne fassent pas partie des BLSE de classe A.

## 2.2 Choix des sources de données :

Sur le plan méthodologique, nous avons essayé d'être les plus exhaustives possibles avec une recherche sur deux bases de données scientifiques que sont PubMed et SCOPUS. La recherche en termes « non MeSH » a été faite volontairement, dans le but de récupérer des articles non encore indexés. Nous avons également réalisé une recherche au sein de la littérature grise afin de limiter le risque de scotome dans la recherche, malheureusement peu fructueuse.

### 3 Biais et limites de l'étude

---

Durant les recherches et la rédaction de notre étude nous avons identifié plusieurs biais :

En premier lieu, le nombre restreint d'études finalement sélectionnées, issues d'un petit échantillon de pays (9 pays différents versus 35 dans la revue de littérature de 2016), nous permettant de ne conclure que partiellement et nous empêchant de généraliser les résultats observés. Ce faible nombre s'explique par la rigueur dont nous avons fait preuve lors de la sélection des articles, afin qu'ils collent au plus près aux critères d'éligibilité.

On constate très clairement l'absence de données de certains pays, voire de zones entières, ne nous permettant pas de tirer de conclusions les concernant. A noter cependant qu'un manque de données en Amérique du Nord avait déjà été constaté en 2016 (seulement 2 études d'Amérique du Nord incluses), sans explication retrouvée. Notre étude ne fait donc que confirmer la tendance, sans pour autant l'expliquer.

Nous avons fait le choix d'exclure les études ne recherchant que *les E. coli* et/ou *les K. pneumoniae* porteurs de BLSE afin de ne pas sous-estimer la prévalence totale de portage. Or, après l'analyse des résultats, il apparaît qu'*E. coli* est l'espèce bactérienne productrice de BLSE la plus retrouvée. Nous avons eu la même démarche en ce qui concerne les enzymes : de nombreuses études n'étudiant que les CTX-M ont été exclues. Ces choix ont donc fortement réduit le nombre d'études incluses alors qu'ils n'auraient pas obligatoirement eu un impact majeur sur les résultats finaux, pouvant être considéré comme un biais de sélection.

Après lecture des textes intégraux, il apparaît que certaines populations ne sont pas totalement représentatives de la population générale de la communauté (les étudiants en particulier). Nous avons fait le choix de conserver ces articles, le nombre d'études incluses dans la revue de littérature étant déjà restreint. De même, nous avons inclus quelques études comprenant des individus mineurs s'ils étaient inclus dans la population générale. Tout ceci pouvant créer un biais de recrutement.

Contrairement à la revue de littérature de 2016 nous n'avons pas inclus les études de pédiatrie, concernant des mineurs uniquement, puisque notre projet initial portait exclusivement sur des adultes. Ce choix a pu nous être préjudiciable en limitant le nombre d'articles sélectionnés et la comparabilité des deux études.

Nous avons exclu les études qui n'étaient ni en français ni en anglais, laissant peut-être échapper des données intéressantes, pouvant engendrer un biais de langage.

Il peut également exister un biais de mesure lié aux équations de recherche qui sont issues de notre réflexion, pouvant éventuellement constituer un risque de scotome dans la recherche. Nous avons cependant vérifié individuellement et indépendamment les références de chaque article sélectionné afin de nous assurer de l'exhaustivité de nos recherches.

Du fait d'un manque de ressources nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse et avons choisi de faire une synthèse descriptive des résultats.

## 4 Forces de l'étude

---

Il s'agit à notre connaissance de la première actualisation de la revue de littérature de Karanika *et al.* depuis 2016.

Ce travail, dans son intégralité, a été effectué en binôme, chaque phase (lecture des titres, des résumés, des textes intégraux et des références) a été réalisé indépendamment par les 2 investigatrices.

Nous avons suivi une méthode rigoureuse, selon la méthode PRISMA, afin que cette revue de littérature soit reproductible.

Nous avons collé au plus près aux critères de sélection utilisés par Karanika *et al.* afin de pouvoir légitimement comparer les deux études.

Le nombre d'études finalement sélectionnées est faible (douze sur une période de 5 ans) mais semble logique en comparaison à celui de la revue de littérature de 2016 (66 études sélectionnées sur une période de 37 ans (1978-2015)).

Notre travail permet de mettre en exergue le manque persistant de données concernant la prévalence de portage digestif de BLSE-PE chez les adultes au sein de la communauté, avec une absence d'études dans certaines zones régionales OMS.

Une autre force de cette étude est la variété des bases de données interrogées, incluant la littérature grise, évitant ainsi de délaissier des informations importantes.

Le fait de rédiger une équation de recherche sans « termes MeSH » nous a permis d'inclure les articles les plus récents, non encore indexés sur les bases de données, élément qui nous semblait indispensable car notre travail portait sur des travaux récents.

Pour finir, les études sélectionnées semblent de qualité satisfaisante et aucun article retenu pour la revue de littérature n'est issu de revues considérées comme « prédatrices ». Le projet collaboratif « Stop Predatory Journals » recense une liste des revues et éditeurs prédateurs potentiels. Ces listes reprennent et actualisent les listes de Jeffrey Beall, dont l'accès avait été interrompu en janvier 2017 mais qui ont été réactivées en 2018 (33–35).

## 5 Perspectives d'évolution :

---

Les interventions, dans le but de limiter la diffusion des BLSE-PE par le biais du transport fécal dans la communauté pourraient être ciblées à plusieurs niveaux.

Au niveau environnemental, il est indispensable de réduire la circulation des bactéries résistantes dans l'environnement, avec un meilleur assainissement de l'eau (36). En 2017, 2,1 milliards de personnes, soit 30% de la population mondiale, n'ont toujours pas accès à l'eau potable, 60% ne dispose pas d'assainissement géré en toute sécurité et 2 milliards de personnes utilisent des points d'eau contaminés par des matières fécales (37,38).

Les effluents hospitaliers peuvent véhiculer des BLSE-PE (39). Il semble donc essentiel d'optimiser également les procédures de désinfection et la gestion des eaux usées hospitalières pour éviter ce phénomène (40).

Les antibiotiques jetés dans les poubelles ou dans les toilettes favorisent également la diffusion de l'antibiorésistance dans l'environnement : c'est pourquoi ils doivent être retournés en pharmacie lorsqu'ils sont périmés ou non utilisés, afin d'être détruits correctement (41).

Au niveau animal, il paraît indispensable de limiter la consommation d'antibiotiques dans les élevages, de favoriser une alimentation de qualité, de promouvoir la vaccination et d'améliorer la gestion des eaux usées ainsi que du fumier (40,42,43).

Toutefois, la vigilance doit rester de mise, car les stations d'épuration des eaux usées urbaines sont également des zones de propagation de bactéries résistantes dans l'environnement (44).

Au niveau humain, la prévention des infections est aujourd'hui l'un des enjeux clés pour limiter le recours aux antibiotiques et donc lutter contre l'antibiorésistance, à commencer par les vaccins antibactériens (42). Un rapport de 2020 fait état de 27 vaccins en cours de développement (45). Il ne faut pas négliger les vaccins antiviraux qui permettraient d'éviter de nombreux épisodes viraux souvent compliqués de surinfection bactérienne et ainsi réduire la consommation globale d'antibiotiques (42).

Le développement d'outils de diagnostic rapide, peu coûteux et accessibles notamment pour les pays à faibles revenus, où la prévalence de la résistance aux antibiotiques est la plus élevée, est une autre piste car ils permettraient de distinguer infections virales et bactériennes et donc de proposer une antibiothérapie adaptée (42).

Le développement de nouveaux antibiotiques et la revitalisation du pipeline antibactérien doit se faire à l'aide d'outils économiques et rester une priorité de la recherche. En 2019, on dénombrait 50 antibiotiques en cours de développement, dont 32 ciblant les pathogènes prioritaires définis par l'OMS (46).

Une vingtaine de sociétés pharmaceutiques viennent d'annoncer le lancement du « Fond d'action contre l'antibiorésistance », avec l'investissement de près d'1 milliard de dollars, visant à mettre à la disposition des patients de 2 à 4 nouveaux antibiotiques d'ici 2030. En effet, malgré les coûts

sociétaux de l'antibiorésistance, investir dans l'innovation antibactérienne n'est plus rentable. La faiblesse du pipeline antibactérien malgré l'absolue nécessité de nouveaux antibiotiques, s'explique par la limitation de la prescription d'antibiotiques afin de préserver leur efficacité, provoquant la faillite de sociétés ou l'abandon de ce domaine, faute de pérennité du marché. Il en découle un important besoin de financement pour assurer le développement de nouveaux antibiotiques, notamment dans les derniers stades de la recherche clinique, afin d'éviter cette « vallée de la mort » qui sépare la découverte, de l'accès à ces derniers par les patients (47).

En attendant d'hypothétiques nouvelles molécules, il est urgent de réévaluer d'anciennes molécules et des combinaisons de molécules déjà disponibles en vue d'une moindre sélection des bactéries résistantes aux carbapénèmes (42).

Incontestablement, la diminution de l'exposition aux antibiotiques doit également être envisagée. En constituant des équipes pluridisciplinaires, des programmes de contrôle de l'antibiothérapie ont été mis en place dans les hôpitaux, et ont montré leur efficacité dans la réduction de la prescription globale des antibiotiques. Ils permettent d'éviter les antibiothérapies inutiles, de privilégier les antibiotiques ayant les spectres d'activité les plus étroits en se basant sur les résultats de l'antibiogramme dès qu'ils sont disponibles et de préférer les antibiotiques ayant le moindre impact sur le microbiote intestinal (48).

Les anticorps monoclonaux sont une des nombreuses autres pistes envisageables. Ils ne perturbent pas ou peu le microbiote du patient traité, limitent l'émergence de résistances croisées dans des pathogènes non ciblés et ont peu d'effets secondaires (48). Ces anticorps sont tous développés pour être utilisés comme des adjuvants aux antibiothérapies classiques ou en prévention d'une infection. Leur potentielle utilisation en monothérapie reste cependant encore à prouver (42).

Les peptides antimicrobiens présentent eux aussi un réel intérêt clinique du fait de leur spectre d'action souvent très large incluant des pathogènes multirésistants et de leur bactéricidie rapide limitant l'émergence de résistances. Il est important de souligner que des peptides antimicrobiens sont déjà sur le marché, néanmoins des résistances ont émergé (42).

Les bactériophages sont étudiés de près et sont utilisés depuis plusieurs décennies en médecine humaine en Europe de l'Est (vestige historique de la guerre froide durant laquelle ces pays n'avaient pas accès aux antibiotiques développés à l'Ouest). Bien qu'aucune thérapie à base de bactériophages ne soit autorisée à ce jour en médecine humaine sur les marchés américain et européen, ces derniers peuvent être utilisés de façon exceptionnelle dans des situations d'échec thérapeutique, y compris en France. Ce sont des outils très spécifiques préservant le microbiote du patient et limitant l'émergence de résistances chez des pathogènes non ciblés (42). L'utilisation des bactériophages à visée thérapeutique semble présenter plus d'avantages que d'inconvénients. En pratique, pour pouvoir être utilisé en thérapeutique, un bactériophage doit être défini et « labellisé » pour répondre à un cahier des charges précis (49). Plusieurs études cliniques sont actuellement en cours afin d'en évaluer l'efficacité dans différentes pathologies : prise en charge des grands brûlés, du pied diabétique infecté et bientôt dans les infections ostéo-articulaires au CHU de Bordeaux.

La décolonisation digestive consiste, quant à elle, à administrer par voie orale et/ou parentérale des antibiotiques afin d'éradiquer des bactéries pathogènes et/ou multirésistantes, tout en épargnant au maximum les bactéries commensales. Si cette technique apparaît séduisante, il semble toutefois être rapporté l'apparition de nouvelles résistances. Il est donc indispensable de mettre en balance l'intérêt de diminuer les densités intestinales des entérobactéries multirésistantes et les résistances qu'elles peuvent engendrer (48,50).

Toutefois, au lieu d'essayer d'éradiquer les bactéries résistantes, une autre possibilité pourrait être de prévenir leur sélection en inactivant l'antibiotique au niveau du côlon (48).

Les probiotiques, bien connus du grand public, sont une autre alternative possible. Ils sont définis comme des micro-organismes vivants pouvant conférer un bénéfice à leur hôte après leur administration. Il existe malgré tout beaucoup de réserves quant au fait qu'une seule espèce puisse offrir l'ensemble des bénéfices apportés par une communauté microbienne aussi complexe que le microbiote intestinal.

Une autre option est celle de la transplantation du microbiote fécal, qui consiste en l'administration d'un échantillon de microbiote fécal d'un donneur sain à un sujet dont le microbiote intestinal est altéré. Ce concept a montré une grande efficacité dans le traitement curatif des infections récurrentes à *Clostridium difficile*, ou pour diminuer les densités intestinales de bactéries multirésistantes chez l'animal. Toutefois, plusieurs problèmes subsistent, particulièrement la durée de la procédure, mais également le dégoût qu'elle peut inspirer. La nécessité de l'absence de pathogènes et de bactéries multirésistantes chez le donneur implique un ensemble de dépistages long et coûteux (48), mais néanmoins indispensable pour éviter des cas de contaminations par des BMR, qui peuvent être dramatiques (51).

Des stratégies d'immunostimulation en combinaison avec une antibiothérapie sont également à l'étude. Couplant thérapie et stimulation du système immunitaire, elles permettent d'augmenter l'efficacité des antibiotiques et de réduire leur dosage limitant d'autant les pressions de sélection (28).

Pour compléter l'arsenal face à cette menace, des chercheurs de l'Institut Pasteur, du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et de l'Université Polytechnique de Madrid sont parvenus à programmer une structure génétique bactérienne, rendant cette dernière capable de tuer spécifiquement les bactéries multi résistantes aux antibiotiques, sans détruire les bactéries bénéfiques à l'organisme. Ce nouvel outil, contrairement à d'autres approches en développement, est associé à un taux minime d'apparition de nouvelles résistances (52).

Certaines actions sont toutefois plus simples à mettre en place en pratique courante, par les professionnels de santé et la population.

Il est nécessaire d'accentuer l'éducation des voyageurs et de leur fournir des recommandations telles que le respect des règles d'hygiène alimentaire, l'usage des antibiotiques uniquement en cas de réelle indication, décourager le tourisme médical ou encore l'importance d'éviter une chirurgie immédiatement après un retour de région à risque. En cas de fièvre au retour d'un voyage, il est indispensable d'évaluer les risques d'une colonisation par BLSE-PE et réaliser si possible des prélèvements pour culture et réalisation d'un antibiogramme (53).

L'information et la sensibilisation de la population au bon usage des antibiotiques et aux risques du mésusage est une des mesures primordiales dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Dans le milieu communautaire, les programmes de sensibilisation vers le grand public semblent avoir eu un impact plutôt positif sur la consommation d'antibiotiques en France, puisqu'elle semble se stabiliser bien qu'il existe des disparités interrégionales (6). Ils sont donc à poursuivre et à encourager.

Sur le plan individuel, en plus du contrôle de la consommation d'antibiotiques, les comportements hygiéniques les plus basiques ne doivent plus être négligés. En effet, dans de nombreuses régions du monde, le lavage des mains reste trop peu réalisé (54). Ses bénéfices concernant le contrôle des maladies à transmission oro-fécale est sans équivoque, y compris la transmission de BLSE-PE. De plus, les coûts associés à l'approvisionnement en savon étant faibles, l'éducation au lavage des mains devrait faire partie des priorités en santé publique (36).

Les mesures d'hygiène alimentaires sont également à rappeler car elles s'avèrent, elles aussi, indispensables (1).

Tous ces exemples démontrent que le développement de nouveaux antibiotiques n'est pas la seule solution aux problèmes de la résistance et qu'elle doit s'inscrire dans une approche plus globale (42).

## CONCLUSION

En conclusion, la prévalence globale estimée, à partir des études publiées et incluses dans notre revue de littérature, du portage de BLSE-PE par les individus sains de la communauté est de 22,9% à l'échelle internationale en 2020. Les taux de portage les plus élevés sont retrouvés en Asie du Sud Est et en Afrique avec des chiffres parfois étourdissants (jusqu'à 68,91% au Népal, soit, plus des 2/3 des individus inclus !).

L'espèce la plus fréquemment retrouvée est *E. Coli*, largement en tête.

Nous sommes aujourd'hui spectateurs de l'accession au trône de l'enzyme CTX-M, en particulier CTX-M 14 et 15, au détriment des autres, et ce dans toutes les régions du monde.

Si la propagation des BLSE-PE consistait initialement en une contamination de la population générale par la population hospitalière, on assiste aujourd'hui à un revirement de situation. En effet, il y existe actuellement une diffusion massive des BLSE-PE au sein de la communauté, s'expliquant par une omniprésence des souches résistantes dans l'environnement qui nous entoure, diffusant à leur tour vers le milieu hospitalier.

Les individus de la communauté représentent donc, plus que jamais, un réservoir important de BLSE-PE et le taux de colonisation ne semble pas cesser d'augmenter avec le temps.

Les études concernant les individus sains restent cependant peu nombreuses et on observe de réelles lacunes dans certaines zones de monde.

De nombreux travaux sont en cours afin de déterminer l'efficacité et de perfectionner les mesures de prévention et les moyens de lutte pouvant être mis en œuvre contre cette menace.

En l'absence de réaction des gouvernements et des autorités de santé à l'échelle internationale, le monde basculera d'ici quelques décennies dans une ère post-antibiotiques où les infections courantes seront à nouveau mortelles.

L'antibiorésistance nécessite donc une réelle prise de conscience afin de mener une lutte, à la hauteur de son impact, et ce, sur tous les fronts : humain, politique, industriel et environnemental.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. (page consultée le 6 septembre 2020). Résistance aux antibiotiques, [en ligne]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
2. O'Neill J. (page consultée le 26 septembre 2020). Tackling Drug-Resistant Infections Globally : Final Report and Recommendations the Review on Antimicrobial Resistance [en ligne]. [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)
3. World Health Organisation. (page consultée le 20 mai 2020). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [en ligne]. <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
4. Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I, Mégarbane B. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *Rev Médecine Interne*. 2013 Nov;34(11):687-93.
5. Armand-Lefèvre L. La résistance en ville, mythe ou réalité ? La menace des entérobactéries productrices de BLSE. *J Anti-Infect*. 2017 mars 1;19(1):1-6.
6. Antibiorésistance, Tous les acteurs mobilisés. (page consultée le 10 juillet 2020). [en ligne]. <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/antibioresistance-tous-les-acteurs-mobilises>
7. European Centre for Disease Prevention and Control (page consultée le 26 septembre 2020). Geographical distribution of antimicrobial consumption [en ligne]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/geographical-distribution>
8. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization with Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors among Healthy Individuals : A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):310-8.
9. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. 2015 janv 1;15(157):39-44.
10. Arcilla MS, Van Hattem JM, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, Grobusch MP, *et al*. Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in a population of Dutch travellers : A cross-sectional study. *Travel Med Infect Dis*. 2020 fevr;33:101547.

11. Ebrahimi F, Mózes J, Mészáros J, Juhász Á, Majoros L, Szarka K, *et al.* Asymptomatic faecal carriage of ESBL producing enterobacteriaceae in Hungarian healthy individuals and in long-term care applicants: A shift towards CTX-M producers in the community. *Infect Dis.* 2016;48(7):557-9.
12. Ebrahimi F, Mózes J, Monostori J, Gorács O, Fésűs A, Majoros L, *et al.* Comparison of rates of fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria among patients in different wards, outpatients and medical students. *Microbiol Immunol.* 2016 mai;60(5):285-94.
13. González D, Gallagher E, Zúñiga T, Leiva J, Vitas AI. Prevalence and characterization of  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy human carriers. *Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol.* 2019 juin 19;
14. Babu R, Kumar A, Karim S, Warriar S, Nair SG, Singh SK, *et al.* Faecal carriage rate of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospitalised patients and healthy asymptomatic individuals coming for health check-up. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;6:150-3.
15. Maharjan A, Bhetwal A, Shakya S, Satyal D, Shah S, Joshi G, *et al.* Ugly bugs in healthy guts! Carriage of multidrug-resistant and ESBL-producing commensal Enterobacteriaceae in the intestine of healthy Nepalese adults. *Infect Drug Resist.* 2018;11:547-54.
16. Supram Hosuru Subramanya S, Bairy I, Nayak N, Padukone S, Sathian B, Gokhale S. Low rate of gut colonization by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae in HIV infected persons as compared to healthy individuals in Nepal. *PloS One.* 2019;14(2):e0212042.
17. Piewngam P, Quiñones M, Thirakittiwatthana W, Yungyuen T, Otto M, Kiratisin P. Composition of the intestinal microbiota in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae carriers and non-carriers in Thailand. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):435-41.
18. Mizuno Y, Miura Y, Yamaguchi T, Matsumoto T. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae colonisation in long-term overseas business travellers. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(6):561-7.
19. Joo E-J, Kim SJ, Baek M, Choi Y, Seo J, Yeom J-S, *et al.* Fecal Carriage of Antimicrobial-Resistant Enterobacteriaceae in Healthy Korean Adults. *J Microbiol Biotechnol.* 2018 juill 28;28(7):1178-84.
20. Higa S, Sarassari R, Hamamoto K, Yakabi Y, Higa K, Koja Y, *et al.* Characterization of CTX-M type ESBL-producing Enterobacteriaceae isolated from asymptomatic healthy individuals who live in a community of the Okinawa prefecture, Japan. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 2019 avr;25(4):314-7.

21. Ouchar Mahamat O, Tidjani A, Lounnas M, Hide M, Benavides J, Somasse C, *et al.* Fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital and community settings in Chad. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8(1).
22. Luvsansharav U-O, Hirai I, Niki M, Nakata A, Yoshinaga A, Yamamoto Y, *et al.* Prevalence of fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae among healthy adult people in Japan. *J Infect Chemother.* 2011 janv 1;17(5):722-5.
23. Deshpande P, Vadwai V, Shetty A, Dalal R, Soman R, Rodrigues C. No NDM-1 carriage in healthy persons from Mumbai: reassuring for now. *J Antimicrob Chemother.* 2012 avr 1;67(4):1046-7.
24. Rodrigues C, Shukla U, Jog S, Mehta A. Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing Flora in Healthy Persons. *Emerg Infect Dis.* 2005 juin;11(6):981-2.
25. Huijbers PMC, de Kraker M, Graat EAM, van Hoek AHAM, van Santen MG, de Jong MCM, *et al.* Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in humans living in municipalities with high and low broiler density. *Clin Microbiol Infect.* 2013 juin 1;19(6):E256-9.
26. Reuland EA, al Naiemi N, Kaiser AM, Heck M, Kluytmans J a. JW, Savelkoul PHM, *et al.* Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. *J Antimicrob Chemother.* 2016 avr 1;71(4):1076-82.
27. Wielders CCH, van Hoek AHAM, Hengeveld PD, Veenman C, Dierikx CM, Zomer TP, *et al.* Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- and pAmpC-producing Enterobacteriaceae among the general population in a livestock-dense area. *Clin Microbiol Infect.* 2017 févr 1;23(2):120.e1-120.e8.
28. Ebrahimi F, Mózes J, Mészáros J, Juhász Á, Kardos G. Carriage rates and characteristics of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases in healthy individuals: comparison of applicants for long-term care and individuals screened for employment purposes. *Chemotherapy.* 2014;60(4):239-49.
29. Lonchel CM, Meex C, Gangoué-Piéboji J, Boreux R, Assoumou M-CO, Melin P, *et al.* Proportion of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in community setting in Ngaoundere, Cameroon. *BMC Infect Dis.* 2012 mars 9;12:53.
30. Ouédraogo A-S, Sanou S, Kissou A, Poda A, Aberkane S, Bouzinbi N, *et al.* Fecal Carriage of Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Hospitalized Patients and Healthy Community Volunteers in Burkina Faso. *Microb Drug Resist.* 2017;23(1):63-70.
31. Mandal DK, Sah SK, Mishra SK, Sharma S, Kattel HP, Pandit S, *et al.* Carriage of Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase- and AmpC- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) in Healthy Community and Outpatient Department (OPD) Patients in Nepal. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale.* 2020;2020:5154217.

32. Gosalbes MJ, Vázquez-Castellanos JF, Angebault C, Woerther P-L, Ruppé E, Ferrús ML, *et al.* Carriage of enterobacteria producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and composition of the gut microbiota in an Amerindian community. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(1):507-14.
33. List of Predatory Journals. (page consultée le 29 août 2020). Stop Predatory Journals [en ligne]. <https://predatoryjournals.com/journals/>
34. List of Predatory Publishers. (page consultée le 29 août 2020). Stop Predatory Journals [en ligne]. <https://predatoryjournals.com/publishers/>
35. Université de Rennes. (page consultée le 29 août 2020). Les revues prédatrices [en ligne]. <https://openaccess.univ-rennes1.fr/les-revues-predatrices>
36. Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev.* 2013 oct 1;26(4):744-58.
37. Organisation Mondiale de la Santé. (page consultée le 25 août 2020). Eau [en ligne]. OMS. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/drinking-water>
38. Organisation Mondiale de la Santé. (page consultée le 25 août 2020). Eau, assainissement et hygiène. [en ligne]. [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/fr/](http://www.who.int/water_sanitation_health/fr/)
39. Letters in applied microbiology-Wiley online Library. (page consultée le 25 août 2020). Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant.[en ligne] <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1472-765X.2007.02275.x>
40. Baquero F, Martínez J-L, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol.* 2008 juin 1;19(3):260-5.
41. Ministère des Solidarités et de la Santé, DGS\_Céline.M. (page consultée le 25 août 2020). Les bons gestes pour préserver l'efficacité des antibiotiques [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/les-bons-gestes-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques>
42. Lacotte Y, François B, Brun-Buisson C, Jouvin-Marche E, Ploy M-C. La recherche en stratégies antibactériennes : nouvelles pistes, nouveaux enjeux ? *Bull Académie Natl Médecine.* 2019 mai 1;203(3):179-85.
43. Santé Publique France. (page consultée le 20 mai 2020). Résistance aux antibiotiques [en ligne]. [/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques)

44. Rizzo L, Manaia C, Merlin C, Schwartz T, Dagot C, Ploy MC, *et al.* Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. *Sci Total Environ.* 2013 mar;447:345-60.
45. Ndomondo-Sigonda M, Nedog K, Paulin S, Singer A. Antimicrobial Resistance Benchmark 2020. 2020;213.
46. World Health Organisation. (page consultée le 16 août 2020). Antibacterial Agents in Clinical Development an Analysis of the Antibacterial Clinical Development Pipeline [en ligne]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330420/9789240000193-eng.pdf>
47. The AMR Innovation Challenge. (page consultée le 25 août 2020). AMR Action Fund. [en ligne] <https://amractionfund.com/amr-innovation-challenge/>
48. Ruppé É, Andremont A. Le microbiote intestinal est l'avenir de la multirésistance bactérienne. *J Anti-Infect.* 2013 déc 1;15(4):166-77.
49. Ansaldi M, Boulanger P, Brives C, Debarbieux L, Dufour N, Froissart R, *et al.* Antibacterial applications of bacteriophages. *Virologie.* 2018 févr;24(1):23-36.
50. Ruppé E, de Lastours V. Entérobactéries résistantes aux antibiotiques et microbiote intestinal : la face cachée de l'iceberg. *Réanimation.* 2012 mai 1;21(3):252-9.
51. Center for Biologics Evaluation and Research. (page consultée le 25 oct 2020). Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms [en ligne]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse>
52. Institut Pasteur.(page consultée le 30 août 2020). Face à l'antibiorésistance, une nouvelle arme tueuse de bactéries [en ligne]. <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/face-antibioresistance-nouvelle-arme-tueuse-bacteries>
53. De Vallière S. Bactéries multirésistantes et voyage. *Rev Médicale Suisse.* 2017;13:944-7.
54. Halder AK, Tronchet C, Akhter S, Bhuiya A, Johnston R, Luby SP. Observed hand cleanliness and other measures of handwashing behavior in rural Bangladesh. *BMC Public Health.* 2010 sept 9;10(1):545.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Zones régionales OMS

### **African Region (AFRO) :**

Algeria, Angola, Benin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Cameroon, Cape Verde, Central African Republic, Chad, Comoros, Ivory Coast, Democratic Republic of the Congo, Equatorial Guinea, Eritrea, Ethiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Mauritania, Mauritius, Mozambique, Namibia, Niger, Nigeria, Republic of the Congo, Rwanda, São Tomé and Príncipe, Senegal, Seychelles, Sierra Leone, Somalia, South Africa, Swaziland, Togo, Uganda, Tanzania, Zambia, Zimbabwe.

### **Region of the Americas (PAHO) :**

Antigua and Barbuda, Argentina, Bahamas, Barbados, Belize, Bolivia, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominica, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Grenada, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Jamaica, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Saint Kitts and Nevis, Saint Lucia, Saint Vincent and the Grenadines, Suriname, Trinidad and Tobago, United States, Uruguay, Venezuela.

### **South-East Asia Region (SEARO) :**

Bangladesh, Bhutan, North Korea, India, Indonesia, Maldives, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Thailand, Timor-Leste.

### **European Region (EURO) :**

Albania, Andorra, Armenia, Austria, Azerbaijan, Belarus, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Georgia, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Monaco, Montenegro, Netherlands, North Macedonia, Norway, Poland, Portugal, Moldova, Romania, Russia, San Marino, Serbia, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Tajikistan, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, United Kingdom, Uzbekistan.

### **Eastern Mediterranean Region (EMRO) :**

Afghanistan, Bahrain, Djibouti, Egypt, Iran, Iraq, Jordan, Kuwait, Lebanon, Libya, Morocco, Oman, Pakistan, Palestine, Qatar, Saudi Arabia, Somalia, Sudan, Syria, Tunisia, United Arab Emirates, Yemen.

**Western Pacific Region (WPRO) :**

Australia, Brunei, Cambodia, China, Cook Islands, Fiji, Japan, Kiribati, Laos, Malaysia, Marshall Islands, Micronesia, Mongolia, Nauru, New Zealand, Niue, Palau, Papua New Guinea, Philippines, South Korea, Samoa, Singapore, Solomon Islands, Taiwan, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Vietnam.

## ANNEXE 2 : Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009

SECTION/SUJET	N°	CRITERES DE CONTROLE
<b>TITRE</b> TITRE	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux
<b>RESUME</b> RESUME	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études ; populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique
<b>INTRODUCTION</b> CONTEXTE	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances
OBJECTIFS	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (PICOS)
<b>METHODE</b> PROTOCOLE ET ENREGISTREMENT	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.
CRITERES D'ELIGIBILITE	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.
SOURCES D'INFORMATION	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.
RECHERCHE	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.
SELECTION DES ETUDES	9	Indiquer le processus de sélection des études (c-à-d : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).
EXTRACTION DES DONNEES	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires préétablis, librement, en
DONNEES	11	



RISQUE DE BIAIS INHERENT A CHACUNE DES ETUDES	12	double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs. Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.
QUANTIFICATION DES RESULTATS SYNTHESE DES RESULTATS	13	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.
	14	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : risk ratio, différence entre les moyennes).
RISQUE DE BIAIS TRANSVERSAL AUX ETUDES ANALYSES COMPLEMENTAIRES	15	
	16	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple $I^2$ ) pour chaque méta-analyse. Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études). Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues a priori.
<b>RESULTATS</b>		
SELECTION DES ETUDES	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.
CARACTERISTIQUES DES ETUDES SELECTIONNES	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.
RISQUE DE BIAIS RELATIF AUX ETUDES	19	Présenter les éléments sur le risque de biais à chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).
RESULTAT DE CHAQUE ETUDE	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les ampleurs d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (forest plot).
SYNTHESE DES RESULTATS	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.
RISQUE DE BIAIS TRANSVERSAL AUX ETUDES ANALYSE COMPLEMENTAIRE	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).
	23	

		Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyse de sensibilité en sous-groupes, méta-régression (voir item 16)).
<b>DISCUSSION</b>		
SYNTHESE DES NIVEAUX DE PREUVE	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).
LIMITES	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).
CONCLUSIONS	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.
<b>FINANCEMENT</b>		
FINANCEMENT	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.

# SERMENT MÉDICAL

---

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

# RÉSUMÉ

---

**Introduction :** L'antibiorésistance est une des grandes menaces du vingt et unième siècle. Le portage fécal d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE-PE) est un fléau invisible et la prévalence mondiale en 2016 de la colonisation chez les individus sains de la communauté était de 14% selon une revue de la littérature de Karanika *et al.* L'objectif de notre étude était de déterminer dans quel sens ce taux avait évolué.

**Matériels et Méthodes :** Revue systématique de la littérature selon le modèle PRISMA via les bases de données Pubmed, SCOPUS et au sein de la littérature grise entre le 11 juillet 2015 et le 20 mai 2020. Sélection des études contenant des données sur le portage fécal de BLSE-PE chez les individus sains de la communauté, pour chaque région définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La prévalence de BLSE-PE et la distribution des différents types de bactéries et d'enzymes ont été extraites.

**Résultats :** Douze études sur 1014 ont été incluses. La prévalence globale de la colonisation fécale de BLSE-PE est actuellement estimée à 22,9% au niveau mondial contre 14% en 2016, soit une croissance depuis juillet 2015 de 8,9%. La prévalence est plus élevée en Asie du Sud Est (41,6%) et en Afrique (38%) et plus faible dans la région pacifique Ouest (15,4%) ainsi qu'en Europe (6,1%). Aucune étude ne correspondant aux critères d'éligibilité n'était disponible pour les zones régionales Américaines et de l'est de la Méditerranée. La bactérie la plus souvent isolée est *E. coli* et les enzymes CTX-M 14 et 15 sont les plus fréquemment retrouvées.

**Conclusion :** Le taux de portage de BLSE-PE chez les individus sains de la communauté bien qu'inégal au niveau mondial, poursuit sa croissance. Il devient inquiétant et doit être pris en considération par les industriels, les politiques, les professionnels de santé et la population afin d'éviter une catastrophe sanitaire.

**Mots clés :** entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, BLSE, colonisation fécale, individus sains de la communauté, revue de la littérature

# ABSTRACT

---

**Introduction :** Antibioresistance is one of the biggest threat of the twenty first century. The fecal carriage of extended spectrum beta lactamase producing enterobacteria (ESBL-PE) is a hidden plague and the world prevalence was 14% in 2016, according to Karanika *and al.* systematic review of the litterature. The goal of our study was to determine in which direction this rate had evolved.

**Methods :** Systematic review of the litterature acording to the PRISMA model via the PUBMED and SCOPUS databases and among the grey litterature between july 15th 2015 and may 20th 2020. Selection of the studies containing data regarding the fecal carriage of ESBL-PE among healthy individuals of the community for each World Health Organization defined region. The prevalence of ESBL-PE and the distribution of the different types of bacteria and enzymes were extracted.

**Results :** Twelve studies out of 1014 were included. The pool prevalence of ESBL-PE fecal colonization is currently estimated at 22,9% worldwide versus 14% in 2016, showing an 8,9% growth since july 2015. The highest prevalence is in South East Asia (41,6%) and in Africa (38%) and the smallest in the West Pacific region (15,4%) and in Europe (6,1%). No study corresponding to the inclusion criteria was found for the American and East Mediterranean regions. The most frequently isolated bacteria is *Escherichia coli* and the enzymes are CTX-M 14 and 15.

**Conclusions :** The prevalence of ESBL-PE fecal carriage among healthy individuals in the community, although uneven, globally keeps on growing. It is becoming worrysome and must be taken in consideration by the industrials, the politicians, the health workers and the population in order to avoid a heath disaster.

**Keywords :** extended spectrum beta lactamase, ESBL, community, healthy population, systematic review